

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6126080号
(P6126080)

(45) 発行日 平成29年5月10日 (2017.5.10)

(24) 登録日 平成29年4月14日 (2017.4.14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 3 8

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 52 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-509681 (P2014-509681)
 (86) (22) 出願日 平成24年5月4日 (2012.5.4)
 (65) 公表番号 特表2014-516949 (P2014-516949A)
 (43) 公表日 平成26年7月17日 (2014.7.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/058173
 (87) 国際公開番号 W02012/152663
 (87) 国際公開日 平成24年11月15日 (2012.11.15)
 審査請求日 平成27年5月1日 (2015.5.1)
 (31) 優先権主張番号 11165232.7
 (32) 優先日 平成23年5月9日 (2011.5.9)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100131808
 弁理士 柳橋 泰雄
 (74) 代理人 100135873
 弁理士 小澤 圭子

最終頁に続く

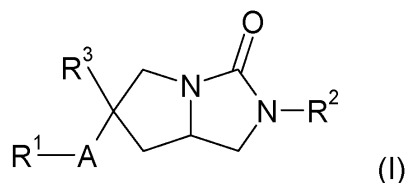
(54) 【発明の名称】 新規ヘキサヒドロピロロイミダゾロン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 7 3】



【式中、

R¹ は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、フェノキシアルキル、置換フェノキシアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は置換ヘテロアリールアルキルであり、ここで、置換フェニル、置換フェニルアルキル、置換フェノキシアルキル、置換ヘテロアリール及び置換ヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル及びアルコキシハロアルキルから独立して選択

される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R² は、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、ここで、置換フェニル及び置換ヘテロアリールは、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル及びアルコキシハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R³ は、水素、ヒドロキシ又はアルコキシであり、ここで、R³ が、ヒドロキシ又はアルコキシである場合、A は、結合であり；

R⁴ は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；

R⁵ は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；

A は、- O -、- O C (O) -、- N R⁴ C (O) O -、- N R⁴ -、- C (O) N R⁴ -、- N R⁴ C (O) N R⁵ -、- S (O)₂ N R⁴ -、- N R⁴ S (O) N R⁵ -、- N R⁴ S (O)₂ N R⁵ -、- S -、- S (O) -、- S (O)₂ - 又は結合であり、ここで、A が、結合である場合、R¹ は、アルコキシアルキル又はハロアルコキシアルキルである]

で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

R¹ が、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、フェノキシアルキル、置換フェノキシアルキル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリジニルアルキル又は置換ピリジニルアルキルであり、ここで、置換フェニル、置換フェニルアルキル、置換フェノキシアルキル、置換ピリジニル及び置換ピリジニルアルキルが、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル及びアルコキシハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、フェノキシアルキル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換フェニル、置換フェニルアルキル及び置換ピリジニルが、アルキル、ハロゲン及びヒドロキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、ハロアルコキシアルキル又は 1 個のハロゲンで置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が、ハロアルコキシアルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ が、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシメチルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ が、1 個のハロゲンで置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R¹ が、2 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル又は 4 - クロロフェニルである、請求項 1 ~ 4 又は 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R² が、1 個のハロアルコキシで置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

R^2 が、トリフルオロメトキシ及び 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシから選択される 1 個の置換基で置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^2 が、4 - トリフルオロメトキシフェニル又は 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)フェニルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^2 が、4 - トリフルオロメトキシフェニルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 13】

R^3 が、水素又はヒドロキシであり、ここで、 R^3 が、ヒドロキシである場合、A が、結合である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^3 が、水素である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^3 が、ヒドロキシであり、A が、結合である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^4 が、水素又はアルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 17】

R^4 が、水素である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^4 が、アルキルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^5 が、水素である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

A が、 $-O-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は結合であり、ここで、A が、結合である場合、 R^1 が、アルコキシアルキル又はハロアルコキシアルキルである、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 21】

A が、結合であり、 R^1 が、アルコキシアルキル又はハロアルコキシアルキルである、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R^1 及び A が、一緒になって、 R^1-O- 、 $R^1-NR^4C(O)O-$ 、 $R^1-C(O)NR^4-$ 、 $R^1-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $R^1-S(O)_2NR^4-$ 及び $R^1-S(O)_2-$ を形成する、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

A が、 $-S(O)_2NR^4-$ である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 24】

A が、 $-O-$ である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

A が、 $-C(O)NR^4-$ である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

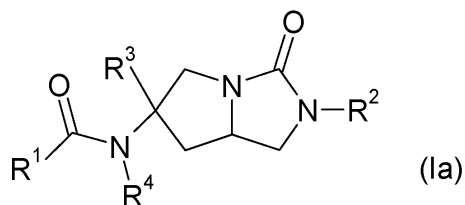
【請求項 26】

A が、 $-NR^4C(O)NR^5-$ である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

式 (Ia) :

【化 7 4】



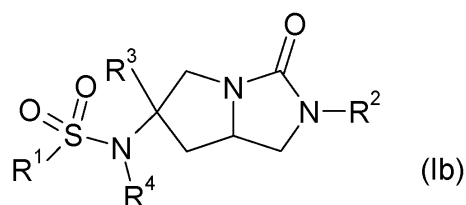
で表される、請求項 1 ~ 20、22 又は 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

10

式 (I b) :

【化 7 5】



で表される、請求項 1 ~ 20、22 又は 23 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 29】

2 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

(6 R , 7 a S) - 6 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

(6 R , 7 a S) - 6 - (3 - メチル - ブタン - 1 - スルホニル) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

30

(6 R , 7 a S) - 6 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

(6 R , 7 a S) - 6 - (1 - フェニル - エトキシ) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

プロピル - カルバミン酸 (6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イルエステル ;

40

(4 - フルオロ - ベンジル) - カルバミン酸 (6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イルエステル ;

N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - C - フェニル - メタンスルホンアミド ;

4 - メチル - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 -

50

トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アミド ;

3 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

4 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

2 - フルオロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

10

2 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アミド ;

2 - ヒドロキシ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アミド ;

N - メチル - N - プロピル - カルバミン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] エステル ;

20

N - (3 - フルオロ - フェニル) - N - メチル - カルバミン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] エステル ;

3 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド ;

4 - メチル - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

4 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド ;

30

2 - フルオロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド ;

4 - クロロ - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

3 , 3 - ジメチル - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ブチルアミド ;

40

2 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アミド ;

N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - 2 - フェノキシ - アセトアミド ;

2 - tert - ブトキシ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アセトアミド ;

50

3 - クロロ - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

2 - フルオロ - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アミド ;

N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - C - フェニル - メタンスルホンアミド ;

(6 R , 7 a S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - ペンチルオキシ) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

(6 S , 7 a R) - 6 - (3 - メチル - ブトキシ) - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

(6 S , 7 a R) - 6 - イソブトキシ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

2 - クロロ - N - { (6 S , 7 a R) - 3 - オキソ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル } - ベンゼンスルホンアミド ;

(6 R , 7 a R) - 6 - (3 - メチル - ブトキシ) - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

2 - クロロ - N - { (6 R , 7 a R) - 3 - オキソ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル } - ベンゼンスルホンアミド ;

(6 S , 7 a S) - 6 - ブトキシメチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

(6 S , 7 a S) - 6 - エトキシメチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

(6 S , 7 a S) - 6 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシメチル) - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

から選択される、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 30】

2 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

2 - フルオロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - フルオロ - フェニル) - N - メチル - カルバミン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] エステル ;

4 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズ アミド ;

(6 S , 7 a S) - 6 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシメチル) - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

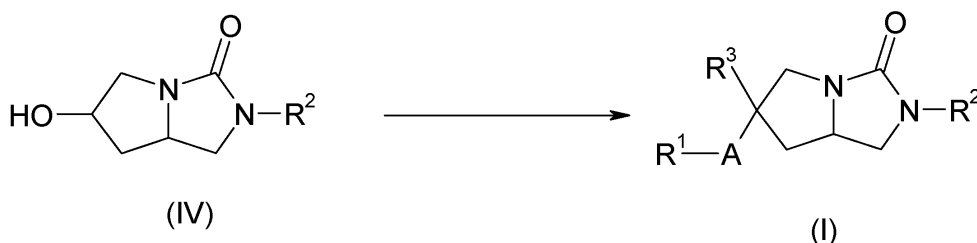
から選択される、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 31】

請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、

a) 式 (I V) :

【化 76】

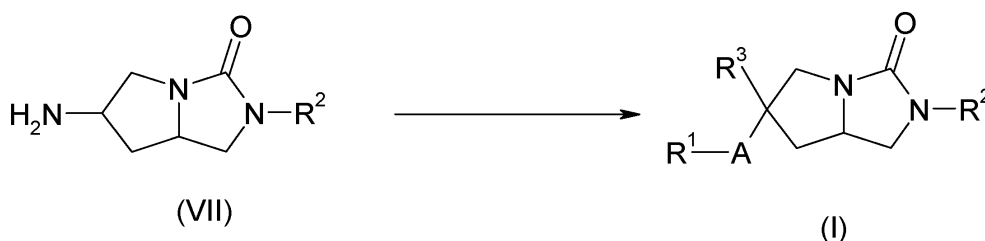


で表される化合物の反応 ;

又は

b) 式 (V I I) :

【化 77】



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、請求項 1 に定義されるとおりであり、A は、工程 a) において、 $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 又は $-NR^4C(O)O-$ であり、A は、工程 b) において、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)NR^5-$ 又は $-NR^4S(O)_2NR^5-$ である)

で表される化合物の反応 ;

を含む、プロセス。

【請求項 32】

治療活性物質として使用するための、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物及び治療上不活性な担体を含む、医薬組成物。

【請求項 34】

ホルモン感受性リパーゼ酵素と関連する障害により引き起こされる病気の治療又は予防のための、請求項 33 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、肥満症、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎

10

20

30

40

50

の治療又は予防のための、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症又は肥満症の治療又は予防のための、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

糖尿病の治療又は予防のための、請求項 3 5 又は 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

I I 型糖尿病の治療又は予防のための、請求項 3 5 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、請求項 3 5 又は 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、肥満症、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 4 2】

糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症又は肥満症の治療又は予防のための医薬を調製するための、請求項 4 1 に記載の使用。

【請求項 4 3】

糖尿病の治療又は予防のための医薬を調製するための、請求項 4 1 又は 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 4】

I I 型糖尿病の治療又は予防のための医薬を調製するための、請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 5】

心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための医薬を調製するための、請求項 4 1 に記載の使用。

【請求項 4 6】

非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための医薬を調製するための、請求項 4 1 又は 4 5 に記載の使用。

【請求項 4 7】

糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、肥満症、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症又は肥満症の治療又は予防のための、請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

糖尿病の治療又は予防のための、請求項 4 7 又は 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

I I 型糖尿病の治療又は予防のための、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 1】

心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、請求項 4 7 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 52】

非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、請求項 47 又は 51 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

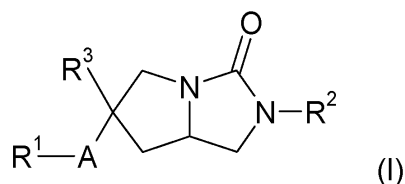
本発明は、哺乳動物の治療又は予防に有用な有機化合物、特に、糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、肥満症、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の処置のためのホルモン感受性リパーゼ（HSL）の阻害剤に関する。

10

【0002】

本発明は、式（I）：

【化 1】



(I)

20

[式中、

R¹ は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、フェノキシアルキル、置換フェノキシアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は置換ヘテロアリールアルキルであり、ここで、置換フェニル、置換フェニルアルキル、置換フェノキシアルキル、置換ヘテロアリール及び置換ヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル及びアルコキシハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

30

R² は、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、ここで、置換フェニル及び置換ヘテロアリールは、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル及びアルコキシハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R³ は、水素、ヒドロキシ又はアルコキシであり、ここで、R³ が、ヒドロキシ又はアルコキシである場合、A は、結合であり；

R⁴ は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；

R⁵ は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；

A は、-O-、-OC(O)-、-NR⁴C(O)O-、-NR⁴-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴C(O)NR⁵-、-S(O)₂NR⁴-、-NR⁴S(O)NR⁵-、-NR⁴S(O)₂NR⁵-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 又は結合であり、ここで、A が、結合である場合、R¹ は、アルコキシアルキル又はハロアルコキシアルキルである]

40

で表される新規化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0003】

白色脂肪組織（WAT）の主要な生理的役割は、他の組織が必要とするときにエネルギーを供給することである。哺乳動物では、白色脂肪組織は、エネルギー過剰時にトリアシルグリセロール（TAG）の形で予備燃料を蓄積する、主要なエネルギー貯蔵所である。TAG からの遊離脂肪酸（FFA）の放出は、カテコールアミン類により刺激され、そし

50

てインスリン、グルカゴン及びエピネフリンのようなホルモンにより調節される。トリグリセリドのホルモン調節性加水分解を担うと考えられる、WATにおける最も重要な酵素は、ホルモン感受性リパーゼ (HSL) である。

【0004】

血中非エステル化脂肪酸 (NEFA) の上昇を引き起こす脂肪細胞の脂肪分解の調節不全は、肥満症及び2型糖尿病の発症を包含する併存疾患を伴う。肥満又はインスリン抵抗性の対象者は、内臓脂肪組織貯蔵が増加している。これらの貯蔵は、高レベルのHSLタンパク質を含有し、そしてこれらは、脂肪分解のインスリン介在性抑制に対して抵抗性であるため、脂肪分解活性の亢進を示す。このため、遊離脂肪酸 (FFA) の血漿レベルが上昇し、これが、肝臓、膵臓及び筋肉のようなWAT以外の組織におけるトリグリセリドの蓄積に起因して、インスリン抵抗性を更に悪化させる。即ち、HSL活性増大に起因するFFAの血漿レベルの上昇は、肥満症及び2型糖尿病の個体におけるインスリン抵抗性の一因となり、これを悪化させる。HSLの阻害により過剰な血漿FFA及びトリグリセリドレベルを回復させると、肝臓、筋肉及び膵臓のようなWAT以外の組織におけるトリグリセリドの蓄積が減少し、このため、肝臓でのグルコース産生が低下し、筋肉の脂肪酸酸化が増大し、そして細胞機能が改善するだろう。

10

【0005】

FFAの上昇は、アテローム動脈硬化症及び心筋機能不全を含む、心臓血管系疾患リスクの上昇を伴う。さらに、高い脂肪分解活性及びFFAの上昇は、高血圧ラットにおけるインスリン抵抗性の上昇及び高血圧を招く。FFAは、肝臓に集まり、そしてTAGの産生を増大させ、そしてこれが超低密度リポタンパク質 (VLDL) に内包されて分泌される。したがって、HSLの活性を減少させることは、FFAの血中への放出を低下させ、ひいてはTAG合成のための肝臓へのFFAの供給を制限するだろう。即ち、HSL阻害薬は、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の処置法として有益な効果を有するかもしれない。

20

【0006】

本発明の目的は、式 (I) の化合物ならびにそれらの前述の塩及びエステル、ならびに治療活性物質としてのそれらの使用、前記化合物、中間体、医薬組成物、前記化合物、それらの薬学的に許容しうる塩又はエステルを含有する医薬の製造プロセス、病気の治療又は予防のための、特に、糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、肥満症、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防における前記化合物、塩又はエステルの使用、ならびに糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、肥満症、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための医薬を製造するための前記化合物、塩又はエステルの使用である。

30

【0007】

用語「アルコキシ」は、式 - O - R' (式中、R'は、アルキル基である) の基を表す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ及びtert-ブトキシが含まれる。

40

【0008】

用語「アルコキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子がアルコキシ基により置き換わっている、アルキル基を表す。典型的なアルコキシアルキル基としては、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピル、n - ブトキシメチル及びtert-ブトキシメチルが含まれる。特定のアルコキシアルキル基としては、エトキシメチル、n - ブトキシメチル及びtert-ブトキシメチルが含まれる。

【0009】

用語「アルコキシハロアルキル」は、アルキルの少なくとも1個の水素原子がアルコキシ基により置き換えられており、かつ、アルキルの少なくとも1個の水素原子がハロゲン

50

により置き換えられている、アルキルを示す。アルコキシハロアルキルの例としては、メトキシトリフルオロエチル又はメトキシトリフルオロプロピルが挙げられる。

【 0 0 1 0 】

用語「アルキル」は、1～12個の炭素原子、具体的には、1～7個の炭素原子、より具体的には、1～4個の炭素原子の一価の直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ジメチルプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、メチルブチル及びジメチルブチルを示す。具体的なアルキル基には、メチル、n-プロピル、ジメチルプロピル、イソ-ブチル、sec-ブチル、メチルブチル及びジメチルブチルが含まれる。より具体的なアルキル基は、メチルである。

10

【 0 0 1 1 】

用語「シクロアルキル」は、3～10個の環炭素原子の一価の飽和単環式又は二環式炭化水素基、特に、3～8個の環炭素原子の一価の飽和単環式炭化水素基を示す。二環式は、2個の炭素原子を共有する2個の飽和炭素環からなることを意味する。具体的なシクロアルキル基は、単環式である。単環式シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルである。二環式シクロアルキルの例は、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル又はビスシクロ[2.2.2]オクタニルである。具体的な単環式シクロアルキル基は、シクロプロピルである。

【 0 0 1 2 】

用語「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、シクロアルキル基により置き換えられている、アルキル基を示す。シクロアルキルアルキルの例としては、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルプロピル及びシクロペンチルブチルが挙げられる。

20

【 0 0 1 3 】

用語「ハロアルコキシ」は、アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、同じ又は異なるハロゲン原子により置き換えられている、アルコキシ基を示す。ハロアルコキシの例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチルエトキシ、トリフルオロジメチルエトキシ及びペンタフルオロエトキシが挙げられる。具体的なハロアルコキシ基は、トリフルオロメトキシ及びトリフルオロエトキシである。より具体的なハロアルコキシ基は、トリフルオロメトキシである。

30

【 0 0 1 4 】

用語「ハロアルコキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、ハロアルコキシ基により置き換えられている、アルキル基を示す。ハロアルコキシアルキルの例としては、フルオロメトキシメチル、ジフルオロメトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、フルオロエトキシメチル、ジフルオロエトキシメチル、トリフルオロエトキシメチル、フルオロメトキシエチル、ジフルオロメトキシエチル、トリフルオロメトキシエチル、フルオロエトキシエチル、ジフルオロエトキシエチル、トリフルオロエトキシエチル、フルオロメトキシプロピル、ジフルオロメトキシプロピル、トリフルオロメトキシプロピル、フルオロエトキシプロピル、ジフルオロエトキシプロピル及びトリフルオロエトキシプロピルが挙げられる。具体的なハロアルコキシアルキル基は、2, 2, 2-トリフルオロエトキシメチルである。

40

【 0 0 1 5 】

用語「ハロアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、同じ又は異なるハロゲン原子により置き換えられている、アルキル基を示す。ハロアルキルの例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロメチルエチル及びペンタフルオロエチルが挙げられる。具体的なハロアルキル基は、トリフルオロメチルである。

【 0 0 1 6 】

用語「ハロゲン」及び「ハロ」は、本明細書において互換的に使用され、フルオロ、ク

50

ロロ、プロモ又はヨードを示す。具体的なハロゲンは、クロロ及びフルオロである。より具体的なハロゲンは、フルオロである。

【 0 0 1 7 】

用語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、5～12個の環原子の一価の芳香族複素環式単環又は二環系を示す。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル及びキノキサリニルが挙げられる。具体的なヘテロアリール基は、ピリジニルである。

10

【 0 0 1 8 】

用語「ヘテロアリールアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、ヘテロアリール基により置き換えられている、アルキル基を示す。ヘテロアリールアルキルの例は、ピリジニルアルキルである。

【 0 0 1 9 】

用語「ヒドロキシ」は、-OH基を示す。

20

【 0 0 2 0 】

用語「ヒドロキシハロアルキル」は、アルキルの少なくとも1個の水素原子が、ヒドロキシ基により置き換えられており、かつ、アルキルの少なくとも1個の水素原子が、ハロゲンにより置き換えられている、アルキルを示す。ヒドロキシハロアルキルの例としては、ヒドロキシトリフルオロエチル、ヒドロキシトリフルオロプロピル及びヒドロキシヘキサフルオロプロピルが挙げられる。

【 0 0 2 1 】

用語「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、ヒドロキシ基により置き換えられている、アルキル基を示す。ヒドロキシアルキルの例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシメチルプロピル及びジヒドロキシプロピルが挙げられる。

30

【 0 0 2 2 】

用語「フェノキシ」は、式-O-R'（式中、R'は、フェニルである）の基を示す。

【 0 0 2 3 】

用語「フェノキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、フェノキシ基により置き換えられている、アルキル基を示す。典型的なフェノキシアルキル基には、フェノキシメチル、フェノキシエチル及びフェノキシプロピルが含まれる。具体的なアルコキシアルキル基は、フェノキシメチルである。

【 0 0 2 4 】

用語「フェニルアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、フェニルにより置き換えられている、アルキル基を示す。フェニルアルキルの例としては、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル及びフェニルメチルプロピルが挙げられる。具体的なフェニルアルキル基は、フェニルメチル及びフェニルエチルである。

40

【 0 0 2 5 】

用語「薬学的に許容しうる塩」は、その遊離塩基又は遊離酸の生物学的効果及び特性を保持し、生物学的にも別の面でも望ましくないことはない塩を指す。塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸、特に塩酸、並びに酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸）が形成されている、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステインな

50

どのような有機酸と形成される。更にこれらの塩は、無機塩基又は有機塩基を遊離酸に付加することにより調製できる。無機塩基から生成される塩は、特に限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩などを包含する。有機塩基から生成される塩は、特に限定されないが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N - エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂などのような、第1級、第2級、及び第3級アミン、天然置換アミンを包含する置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂の塩を包含する。特に式(I)の化合物の薬学的に許容しうる塩は、塩酸塩、メタンスルホン酸塩及びクエン酸塩である。

【0026】

10

「薬学的に許容しうるエステル」は、一般式(I)の化合物が、インビボで親化合物に変換して戻すことができる誘導体を与えるように、官能基で誘導体化されていてもよいことを意味する。このような化合物の例は、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル及びピバロイルオキシメチルエステルのような、生理学的に許容しえ、かつ代謝的に不安定なエステル誘導体を包含する。更に、インビボで一般式(I)の親化合物を生成することができる、代謝的に不安定なエステルと類似の、一般式(I)の化合物の任意の生理学的に許容しうる均等物は、本発明の範囲に含まれる。

【0027】

用語「保護基」(PG)は、合成化学において従来それに用いられる意味で、化学反応を別の保護されていない反応部位で選択的に行うことができるように、多官能性化合物中の反応部位を選択的にブロックする基を示す。保護基は、適切な時点で除去することができる。典型的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基又はヒドロキシ保護基である。具体的な保護基は、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TEs)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、tert - ブチルジメチルシリル(TBS)及びtert - ブチルジフェニルシリル(TBDPS)である。さらに具体的な保護基は、tert - ブチルジフェニルシリル(TBDPS)である。

20

【0028】

式(I)の化合物は、幾つかの不斉中心を含有することができ、そして光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマーの混合物(例えば、ラセミ体など)、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体又はジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。

30

【0029】

Cahn-Ingold-Prelog順位則に従って、不斉炭素原子は、「R」又は「S」立体配置をとることができる。

【0030】

また、本発明の実施態様は、本明細書に記載される式(I)の化合物及びその薬学的に許容しうる塩又はエステル、具体的には、本明細書に記載される式(I)の化合物及びその薬学的に許容しうる塩、より具体的には、本明細書に記載される式(I)の化合物である。

【0031】

40

本発明のさらなる実施態様は、R¹が、アルキル、アルコキシアリル、ハロアルコキシアリル、ヒドロキシアリル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、フェノキシアリル、置換フェノキシアリル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリジニルアルキル又は置換ピリジニルアルキルであり、ここで、置換フェニル、置換フェニルアルキル、置換フェノキシアリル、置換ピリジニル及び置換ピリジニルアルキルが、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、アルコキシ、アルコキシアリル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル及びアルコキシハロアルキルから独立して選択される1~3個の置換基で置換されている、本明細書に記載される式(I)の化合物である。

【0032】

50

本発明の特定の実施態様は、 R^1 が、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、フェノキシアルキル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換フェニル、置換フェニルアルキル及び置換ピリジニルが、アルキル、ハロゲン及びヒドロキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0033】

本発明のさらなる実施態様は、 R^1 が、ハロアルコキシアルキル又は 1 個のハロゲンで置換されているフェニルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0034】

本発明の別のさらなる実施態様は、 R^1 が、ハロアルコキシアルキルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0035】

本発明の特定の実施態様は、 R^1 が、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシメチルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0036】

本発明のさらに特定の実施態様は、 R^1 が、1 個のハロゲンで置換されているフェニルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0037】

また、本発明の実施態様は、 R^1 が、2 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル又は 4 - クロロフェニルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0038】

本発明の別の実施態様は、 R^2 が、1 個のハロアルコキシで置換されているフェニルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0039】

本発明は、また、 R^2 が、トリフルオロメトキシ及び 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシから選択される 1 個の置換基で置換されているフェニルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物に関する。

【0040】

本発明のさらに特定の実施態様は、 R^2 が、4 - トリフルオロメトキシフェニル又は 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0041】

本発明のより特定の実施態様は、 R^2 が、4 - トリフルオロメトキシフェニルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0042】

また、本発明の実施態様は、 R^3 が、水素又はヒドロキシであり、ここで、 R^3 が、ヒドロキシである場合、A が、結合である、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0043】

本発明は、また、 R^3 が、水素である、本明細書に記載される式 (I) の化合物に関する。

【0044】

本発明の別の実施態様は、 R^3 が、ヒドロキシであり、A が、結合である、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0045】

本発明のさらに特定の実施態様は、 R^4 が、水素又はアルキルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0046】

10

20

30

40

50

本発明の特定の実施態様は、 R^4 が、水素である、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0047】

また、本発明の実施態様は、 R^4 が、アルキルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0048】

また、本発明の実施態様は、 R^5 が、水素である、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0049】

本発明の別の実施態様は、A が、 $-O-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は結合であり、ここで、A が、結合である場合、 R^1 が、アルコキシアルキル又はハロアルコキシアルキルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0050】

本発明は、また、A が、結合であり、 R^1 が、アルコキシアルキル又はハロアルコキシアルキルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物に関する。

【0051】

また、本発明の実施態様は、 R^1 及び A が、一緒になって、 R^1-O- 、 $R^1-NR^4C(O)O-$ 、 $R^1-C(O)NR^4-$ 、 $R^1-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $R^1-S(O)_2NR^4-$ 又は $R^1-S(O)_2-$ を形成する、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0052】

本発明の別の実施態様は、A が、 $-S(O)_2NR^4-$ である、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0053】

また、本発明の実施態様は、A が、 $-C(O)NR^4-$ である、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

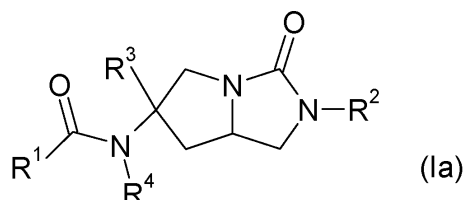
【0054】

本発明の特定の実施態様は、A が、 $-NR^4C(O)NR^5-$ である、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0055】

本発明のさらなる実施態様は、式 (Ia) :

【化2】

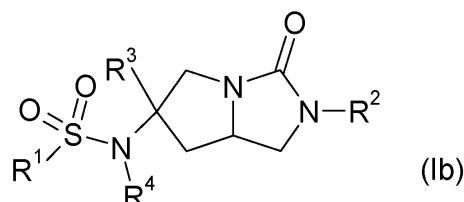


で表される、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0056】

また、本発明のさらなる実施態様は、式 (Ib) :

【化3】



10

20

30

40

50

で表される、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【 0 0 5 7 】

本明細書に記載される式 (I) の化合物の特定の例は、

2 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズ
アミド ;

2 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼ
ンスルホンアミド ;

(6 R , 7 a S) - 6 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

(6 R , 7 a S) - 6 - (3 - メチル - ブタン - 1 - スルホニル) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 -
オン ;

(6 R , 7 a S) - 6 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

(6 R , 7 a S) - 6 - (1 - フェニル - エトキシ) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

プロピル - カルバミン酸 (6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イルエステル ;

(4 - フルオロ - ベンジル) - カルバミン酸 (6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イルエステル ;

N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - C - フェニル - メタ
ンスルホンアミド ;

4 - メチル - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼ
ンスルホンアミド ;

2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アミド ;

3 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼ
ンスルホンアミド ;

4 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼ
ンスルホンアミド ;

2 - フルオロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベン
ゼンスルホンアミド ;

2 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アミド ;

2 - ヒドロキシ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アミド ;

10

20

30

40

50

N - メチル - N - プロピル - カルバミン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] エステル ;

N - (3 - フルオロ - フェニル) - N - メチル - カルバミン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] エステル ;

3 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド ;

4 - メチル - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

4 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド ;

2 - フルオロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド ;

4 - クロロ - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

3 , 3 - ジメチル - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ブチルアミド ;

2 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アミド ;

N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - 2 - フェノキシ - アセトアミド ;

2 - tert - ブトキシ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アセトアミド ;

3 - クロロ - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

2 - フルオロ - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;

2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アミド ;

N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - C - フェニル - メタンスルホンアミド ;

(6 R , 7 a S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - ペンチルオキシ) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン ;

(6 S , 7 a R) - 6 - (3 - メチル - ブトキシ) - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール -

10

20

30

40

50

3 - オン；

(6 S , 7 a R) - 6 - イソブトキシ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン；

2 - クロロ - N - { (6 S , 7 a R) - 3 - オキソ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル } - ベンゼンスルホンアミド；

(6 R , 7 a R) - 6 - (3 - メチル - ブトキシ) - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン；

2 - クロロ - N - { (6 R , 7 a R) - 3 - オキソ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル } - ベンゼンスルホンアミド；

(6 S , 7 a S) - 6 - ブトキシメチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン；

(6 S , 7 a S) - 6 - エトキシメチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン；

(6 S , 7 a S) - 6 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシメチル) - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

から選択される化合物及びその薬学的に許容しうる塩である：

【 0 0 5 8 】

本明細書に記載される式 (I) の化合物のさらに特定の例は、

2 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド；

2 - フルオロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - フルオロ - フェニル) - N - メチル - カルバミン酸 [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] エステル；

4 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド；

(6 S , 7 a S) - 6 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシメチル) - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

から選択される化合物及びその薬学的に許容しうる塩である。

【 0 0 5 9 】

本明細書記載される式 (I) の化合物の製造方法は、本発明の 1 つの目的である。

【 0 0 6 0 】

本発明の式 (I) の化合物の調製は、逐次又は収束合成経路で実施することができる。本発明の合成は、以下の一般スキームに示す。本反応及び生じた生成物の精製を実施するのに必要な技能は、当業者には知られている。更に詳細には、式 (I) の化合物は、後述の方法により、実施例に与えられる方法により、又は類似の方法により製造することができる。個別の反応工程における適切な反応条件は、当業者に公知である。エナンチオマー又はジアステレオ異性体の混合物が反応の間に生成される場合、これらのエナンチオマー又はジアステレオ異性体は、本明細書に記載されている方法又は当業者に公知の方法、例

10

20

30

40

50

えば、キラルクロマトグラフィー又は結晶化により分離することができる。方法の以下の記載に使用される置換基及び指数は、本明細書で先に示された意味を有する。

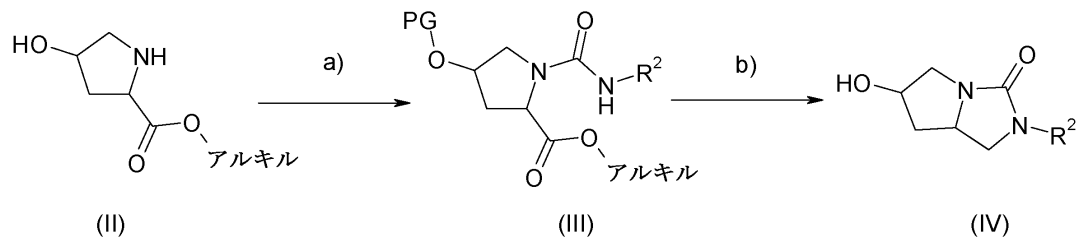
【 0 0 6 1 】

式 (I) の化合物は、スキーム 1 及び 2 に概説するように容易に得ることができる。

【 0 0 6 2 】

【 化 4 】

スキーム 1



PG は、保護基である

アルキルは、例えば、メチル又はエーテルである

【 0 0 6 3 】

a) ヒドロキシ - プロリン誘導体 (I I) は、市販されているか、又は当該分野で既知の方法に従って合成することができる。これらのプロリン誘導体は、好都合なことに、N E t₃、D I P E A などの塩基を用いて、イソシアネートと反応する。その後、遊離ヒドロキシル基を、好適な保護基、例えば、T B D P S などによって保護することで、プロリン誘導体 (I I I) が得られる。

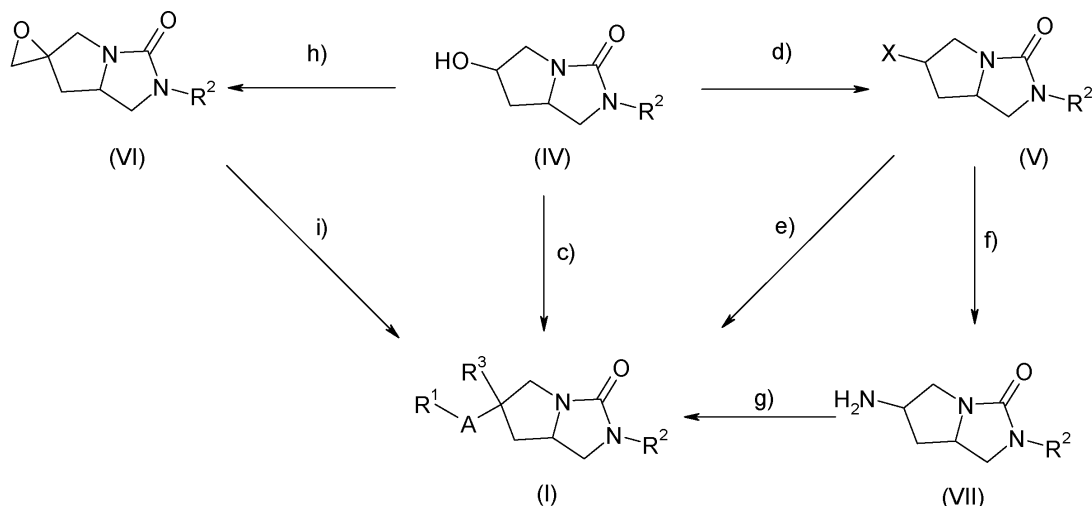
【 0 0 6 4 】

b) プロリン誘導体 (I I I) は、好都合なことに、N a B H₄、L i B H₄ などの好適な還元剤で還元することで、遊離アルコールが得られ、これは好都合なことに、遊離ヒドロキシル基をメシラート、トシラート又はハロゲン誘導体などの脱離基へ変換することによって環化することで、保護ピロロ - イミダゾール誘導体 (I V) が得られ、これは好都合なことに、T B A F、H F などの好適な条件下で脱保護することで、誘導体 (I V) が得られる。

【 0 0 6 5 】

【化 5】

スキーム 2



10

【 0 0 6 6 】

c) 最終誘導体 (I) (式中、R³ は、水素である) への (IV) の直接変換は、好都合なことに、当業者に既知の方法を使用して、好適な求電子剤による求核置換を介して行うことができる。

20

【 0 0 6 7 】

d) THF 中、例えば、トリフェニルホスフィン及びテトラプロモメタンを使用して、(IV) 中の遊離 OH 官能基を好適な脱離基 (例えば、X は、ハロゲン、特に、臭素) へ変換することにより、式 (V) の化合物がもたらされる。

【 0 0 6 8 】

e) その後の塩基の存在下での (V) と求核剤との反応から、最終化合物 (I) (式中、R³ は、水素である) が得られる。

【 0 0 6 9 】

f) 式 (V) の化合物は、最初に、DMF 中で、式 (V) の化合物と、例えば、アジ化ナトリウムを反応させることにより、式 (VII) の化合物に変換することができる。このように得られたアジド誘導体を、例えば、水素化により還元することで、式 (VII) の化合物がもたらされる。

30

【 0 0 7 0 】

g) その後の (VII) と求核剤との反応から、最終化合物 (I) (式中、R³ は、水素であり、A は、-NR⁴C(O)O-、-NR⁴-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴C(O)NR⁵-、-S(O)₂NR⁴-、-NR⁴S(O)NR⁵- 又は -NR⁴S(O)₂NR⁵- である) がもたらされる。

【 0 0 7 1 】

h) (IV) 中の遊離 OH 官能基の各ケトンへの変換は、例えば、PDC などの様々な酸化剤を用いて達成することができ、その後のエポキシド (VI) への変換は、DMSO 中で、ヨウ化トリメチルスルホキシニウム、NaH を用いて行うことができる。

40

【 0 0 7 2 】

i) エポキシド (VI) の開環は、様々な求核剤を用いて、場合により塩基の存在下で行うことで、最終化合物 (I) を得ることができる。

【 0 0 7 3 】

式 (I) (式中、A は、-S(O)- 又は -S(O)₂- である) の化合物は、対応する式 (I) (式中、A は、-S- である) の化合物を当業者に既知の方法により酸化することで得ることができる。

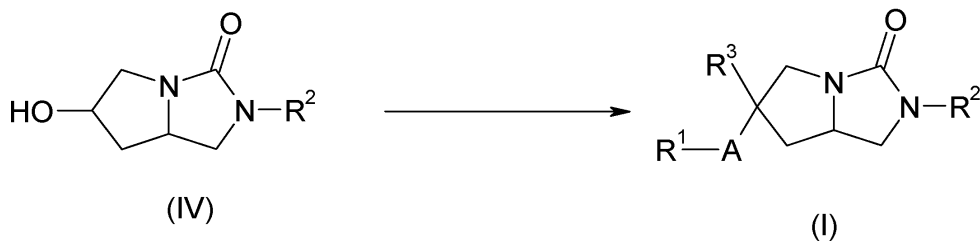
50

【 0 0 7 4 】

また、本発明の実施態様は、上記に定義される式 (I) の化合物を調製するためのプロセスであって、

a) 式 (I V) :

【化 6】



10

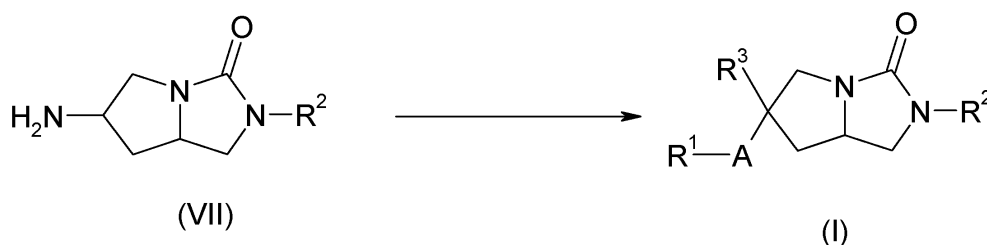
(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書に定義されるとおりであり、A は、 $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 又は $-NR^4C(O)O-$ である)

で表される化合物の、特に、塩基、具体的には、水素化ナトリウム及びカリウム *tert*-ブトキシドの存在下又は非存在下、溶媒、具体的には、DMF 及び THF 中、室温～還流温度での反応；

又は

b) 式 (V I I) :

【化 7】



20

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書に定義されるとおりであり、A は、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)NR^5-$ 又は $-NR^4S(O)_2NR^5-$ である)

で表される化合物の、特に、塩基、具体的には、ジイソプロピルエチルアミン及びトリエチルアミンの存在下又は非存在下、溶媒、具体的には、 CH_2Cl_2 中、室温～還流温度での反応；

を含む、プロセスである。

【 0 0 7 5 】

また、本発明の目的は、治療活性物質として使用するための、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【 0 0 7 6 】

同様に、本発明の目的は、本明細書に記載される式 (I) の化合物及び治療上不活性な担体を含む、医薬組成物である。

【 0 0 7 7 】

また、本発明の目的は、ホルモン感受性リパーゼ酵素と関連する障害により引き起こされる病気の治療又は予防のための、本明細書に記載される式 (I) の化合物の使用である。

【 0 0 7 8 】

本発明は、糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、肥満症、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、上述される式 (I) の化合物の使用に関する。

30

40

50

【 0 0 7 9 】

本発明は、特に、糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症又は肥満症の治療又は予防のための、上述される式(Ⅰ)の化合物の使用に関する。

【 0 0 8 0 】

本発明の特定の実施態様は、糖尿病の治療又は予防のための、上述される式(Ⅰ)の化合物の使用である。

【 0 0 8 1 】

本発明のさらに特定の実施態様は、ⅠⅠ型糖尿病の治療又は予防のための、上述される式(Ⅰ)の化合物の使用である。

【 0 0 8 2 】

また、本発明の実施態様は、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、上述される式(Ⅰ)の化合物の使用である。

【 0 0 8 3 】

本発明の特定の実施態様は、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、上述される式(Ⅰ)の化合物の使用である。

【 0 0 8 4 】

本発明は、また、糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、肥満症、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための医薬を調製するための、上述される式(Ⅰ)の化合物の使用に関する。

【 0 0 8 5 】

本発明は、特に、糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症又は肥満症の治療又は予防のための医薬を調製するための、上述される式(Ⅰ)の化合物の使用に関する。

【 0 0 8 6 】

本発明の特定の実施態様は、糖尿病の治療又は予防のための医薬を調製するための、上述される式(Ⅰ)の化合物の使用である。

【 0 0 8 7 】

本発明のさらに特定の実施態様は、ⅠⅠ型糖尿病の治療又は予防のための医薬を調製するための、上述される式(Ⅰ)の化合物の使用である。

【 0 0 8 8 】

また、本発明の実施態様は、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための医薬を調製するための、上述される式(Ⅰ)の化合物の使用である。

【 0 0 8 9 】

本発明の特定の実施態様は、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための医薬を調製するための、上述される式(Ⅰ)の化合物の使用である。

【 0 0 9 0 】

本発明は、特に、糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、肥満症、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、上述される式(Ⅰ)の化合物に関する。

【 0 0 9 1 】

本発明の特定の実施態様は、糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症又は肥満症の治療又は予防のための、上述される式(Ⅰ)の化合物である。

【 0 0 9 2 】

本発明のさらに特定の実施態様は、糖尿病の治療又は予防のための、上述される式(Ⅰ)の化合物である。

【 0 0 9 3 】

10

20

30

40

50

また、本発明のさらに特定の実施態様は、ⅠⅠ型糖尿病の治療又は予防のための、上述される式(Ⅰ)の化合物である。

【0094】

また、本発明の特定の実施態様は、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、上述される式(Ⅰ)の化合物である。

【0095】

本発明のさらに特定の実施態様は、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、上述される式(Ⅰ)の化合物である。

【0096】

また、本発明の目的は、上述される式(Ⅰ)の化合物の有効量を投与することを含む、糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、肥満症、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための方法である。

【0097】

また、本発明の特定の目的は、上述される式(Ⅰ)の化合物の有効量を投与することを含む、糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、アテローム動脈硬化症又は肥満症の治療又は予防のための方法である。

【0098】

本発明の特定の実施態様は、上述される式(Ⅰ)の化合物の有効量を投与することを含む、糖尿病の治療又は予防のための方法である。

【0099】

本発明のさらに特定の実施態様は、上述される式(Ⅰ)の化合物の有効量を投与することを含む、ⅠⅠ型糖尿病の治療又は予防のための方法である。

【0100】

また、本発明の実施態様は、上述される式(Ⅰ)の化合物の有効量を投与することを含む、心臓血管系疾患、心筋機能不全、炎症、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための方法である。

【0101】

また、本発明のさらなる実施態様は、上述される式(Ⅰ)の化合物の有効量を投与することを含む、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための方法である。

【0102】

本発明のさらなる目的は、記載されるプロセスのいずれか1つに従って製造される、本明細書に記載される式(Ⅰ)の化合物を含む。

【0103】

アッセイ手順

ヒト完全長ホルモン感受性リパーゼ - H i s ⁶ の産生：

1) クローン化：市販のヒト脳ポリA + RNAからcDNAを調製して、重複PCR法において鋳型として使用することにより、3' - H i s ⁶ タグを持つ完全長ヒトH S L O R Fを作成した。この完全長インサートを、p F a s t - B A Cベクター中にクローニングして、幾つかの単クローンのDNA配列を検証した。3' H i s ⁶ タグを持つ正しい完全長クローンからのDNAを使用することにより、大腸菌(E.coli)株D H 1 0 B A Cを形質転換した。生じたバクミドDNAを使用することにより、タンパク質作成のための力価測定したバキュロウイルスストックを作成した。コードされたH S Lの配列は、C末端H i s ⁶ タグが追加されたSwissprot エントリーQ 0 5 4 6 9に一致する。

【0104】

2) タンパク質精製：培養：5 . 5 L、ヒト完全長H S L - H i s ⁶ を高発現する5種の細胞、48時間、25 μ M E - 6 4を含有する。細胞数：1 . 7 8 × 1 0 ¹⁰ 細胞 / ml、90%生存。

10

20

30

40

50

【0105】

細胞を解凍した。氷上で、細胞を、10%グリセロール、25mMトリス - C1、300mM NaCl、10mMイミダゾール、10mM 2 -メルカプトエタノール、2 μ gペプスタチン/ml、2 μ gロイペプチン/ml、2 μ gアンチパイン/mlを含有する塩基緩衝液 (pH 8.0、4) に3.75 \times 10⁷細胞/mlを含む475mlの最終容量で懸濁した。3 \times 30秒間サニテーションを行い、Lubrol PXを加えて0.2%の最終濃度とし、次に4で15分間攪拌し、25k \times gで60分間4で遠心分離した。可溶性タンパク質は、前もって洗浄して、平衡化したNi - NTAアガロース (Qiagen 30210) 60mlと混合して、次に4で45分間垂直回転させ (tumbling end-over-end)、1000rpmで5分間遠心分離して、樹脂を5分間沈降させた。上清を除去し、0.2% Lubrol PXを含有する塩基緩衝液5容量を用いて樹脂を遠心管内で洗浄した。再び遠心分離を行い、次に上清を廃棄した。樹脂を、ディスポーザブルフィルターユニット (Nalge 450-0080) 中の0.8 μ m膜上に注ぎ、0.2% Lubrol PXを含有する塩基緩衝液5容量で洗浄した。次にこれを60mMイミダゾールを含有する塩基緩衝液 (pH 7.5、4) 30容量で洗浄した。タンパク質は、樹脂を緩衝液で4で30分間垂直回転させることにより、25mMトリス - C1、300mM NaCl、200mMイミダゾール、10mM 2 -メルカプトエタノール (pH 7.5、4) 5容量で溶出した。樹脂を0.2 μ m膜ディスポーザブルフィルターユニット (Millipore SCGP U02 RE) 上に捕捉して、溶出液をリザーバーに集めた。溶出液は、30k MWCO遠心分離フィルター装置 (Sartorius Vivascience Vivacell 100, VC1022) を用いて20mlに濃縮した。次にこれを4で一晩、10%グリセロール、25mMトリス - C1、300mM NaCl、0.2mM EDTA、0.2mM DTT (pH 7.5、4) 2Lに対して2回透析した。0.22 μ mディスポーザブルフィルターユニット (Millipore SCGP00525) を用いてタンパク質を濾過した。タンパク質濃度は、280nmの吸光度から、280 = 0.67cm - 1mg - 1を用いて算出した。収量は全部で235mgであった。タンパク質を-80で貯蔵した。

10

20

【0106】

ヒトホルモン感受性リパーゼ (HSL) 酵素阻害アッセイ:

HSL酵素活性は、三酪酸2,3 -ジメルカプト - 1 - プロパノール (Aldrich, St. Louis, MO) を基質として用いる比色分析法により測定した。典型的には、100mM MOPS中の1.5mM三酪酸2,3 -ジメルカプト - 1 - プロパノール (DMPT) (pH 7.2)、0.2mg/ml脂肪酸不含BSAを4で超音波処理により調製して均質な懸濁液にした。試験化合物 (DMSO中の2mM原液) をDMSOで3倍に段階希釈した。化合物溶液を1.5mM DMPT含有溶液に24倍希釈して、18 μ l/ウェルで384ウェルマイクロプレート (Corning Costar) に加えた。ヒトHSL (15 μ g/ml) を12 μ l/ウェルに加えて、この反応混合物を37で20分間インキュベートした。DMSO + 1.2% SDS及び0.6% Triton X-100中の12mMジチオ - ビス - (2 - ニトロ安息香酸) (DTNB) 6 μ lを加えて、この混合物を室温で15分間インキュベートした。生成物の産生量は、405nmの吸光度をEnvision Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT) で読みとることによってモニターした。

30

【0107】

40

細胞アッセイ:

以下のアッセイを利用して、無傷細胞 (脂肪細胞) における脂肪分解を阻害する化合物の効果を測定した。

【0108】

3T3 - L1前脂肪細胞を、200 μ l増殖培地 (DMEM / 10%子ウシ血清 / 1 \times 抗生物質 - 抗真菌剤) 中で20,000細胞/ウェルの密度で96ウェルプレートに蒔いてコンフルエントになるまで蒔いた (plate)。コンフルエントの48時間後に、培地を除去して、細胞は分化培地 (DMEM / 10% FBS / 1 \times 抗生物質 - 抗真菌剤 + 1 μ M IBMX (3 - イソブチル - 1 - メチルキサンチン) (ホスホジエステラーゼの阻害薬)、1 μ Mデキサメタゾン、1 μ M Rosiglitazone、10 μ g/mlインスリン) で脂肪細胞

50

へと分化させた。細胞は該培地で3日間インキュベートし、次に培地を分化後培地（DMEM / 10 % FBS + 10 μ g/ml インスリン）に交換して、細胞を更に3日間インキュベートした。次いで培地を維持培地（DMEM / 10 % FBS）に交換した。細胞には、使用時まで3日毎に維持培地を供給した。脂肪分解アッセイは、分化の開始から9～14日目に96ウェルプレート中で実施することができる。

【0109】

脂肪分解アッセイは、以下の通り実施した。脂肪細胞は、Krebs Ringer重炭酸塩ヘプス緩衝液（KRBH）/ 3 % BSA 200 μ lで2回洗浄した。試験化合物は、DMSO中に10mMとし、最初にDMSO中で5mMに希釈した。次にこれらをDMSOで5倍に段階希釈した（5mM～320pM）。次に各化合物は、KRBH / 3 % BSA中に200倍希釈した（最終濃度0.5 % DMSO）。得られる溶液は、最終濃度25 μ M～1.6pMの範囲である。希釈化合物150 μ lを各ウェルに加え（三連）て、細胞を37℃で30分間プレインキュベートした。Forskolin（最終濃度50 μ M）をウェルに加えて、細胞を37℃で120分間インキュベートした。グリセロール分析のために新しい96ウェルプレートに100 μ lを採取した。生成したグリセロールの量は、グリセロール測定キット（Sigma）を用いて測定した。

【0110】

【表 1】

実施例	HSL ヒト IC50 (uM)
1	0.615
2	0.132
3	0.843
4	0.842
5	0.879
6	0.608
7	0.883
8	0.481
9	0.454
10	0.29
11	0.459
12	0.511
13	0.362
14	0.135

実施例	HSL ヒト IC50 (uM)
15	0.212
16	0.594
17	0.828
18	0.203
19	0.548
20	0.233
21	0.169
22	0.489
23	0.436
24	0.441
25	0.865
26	0.288
27	0.591
28	0.514

実施例	HSL ヒト IC50 (uM)
29	0.222
30	0.887
31	0.622
32	0.635
33	0.543
34	0.829
35	0.305
36	0.367
37	0.877
38	0.834
39	0.298
40	0.0432

10

20

30

【0111】

上記のとりの式 (I) で示される化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩又はそのエステルは、 $0.0001 \mu\text{M} \sim 1000 \mu\text{M}$ の間の IC_{50} 値を有し、特定の化合物は、 $0.001 \mu\text{M} \sim 500 \mu\text{M}$ の間の IC_{50} 値を有し、さらに特定の化合物は、 $0.001 \mu\text{M} \sim 5 \mu\text{M}$ の間の IC_{50} 値を有する。これらの結果は、前記 HSL 酵素阻害アッセイを用いて得られた (μM は、マイクロモルを意味する)。

40

【0112】

式 (I) で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、(例えば、医薬調製物の形態で) 医薬として使用することができる。この製剤は、経口 (例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で)、鼻内 (例えば、鼻内スプレーの剤形で) 又は直腸内 (例えば、坐剤の剤形で) のように、内服することができる。しかし、投与はまた、筋肉内又は静脈内のように、非経口的に (例えば、注射剤の剤形で) 達成することができる。

【0113】

式 (I) で示される化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の製造のために、薬学的に不活性な無機又は有機補助剤

50

と共に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などは、例えば、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用のそのような補助剤として使用することができる。

【 0 1 1 4 】

軟ゼラチンカプセル剤に適切な補助剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体物質及び液体ポリオールなどである。

【 0 1 1 5 】

液剤及びシロップ剤の製造に適切な補助剤は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、ブドウ糖などである。

【 0 1 1 6 】

注射剤に適切な補助剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。

【 0 1 1 7 】

坐剤に適切な補助剤は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半固体又は液体ポリオールなどである。

【 0 1 1 8 】

更には、本製剤は、保存料、可溶化剤、増粘性物質、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香料、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、更に他の治療有用物質を含有することができる。

【 0 1 1 9 】

用量は、広い範囲内で変化させることができ、当然ながら、各特定症例における個々の要求に合わせることができる。一般に、経口投与の場合には、好ましくは 1 ~ 3 回の個々の用量（例えば、同量からなってい）に分割した、体重 1 kg あたり約 0 . 1 mg ~ 2 0 mg、好ましくは体重 1 kg あたり約 0 . 5 mg ~ 4 mg の 1 日用量（例えば、一人あたり約 3 0 0 mg）が、適切であろう。しかし、本願明細書においての上限値は、必要が示されれば、これを越えられることは明らかであろう。

【 0 1 2 0 】

本発明は、実施例により以降説明されるが、これらは限定性を持つものではない。

【 0 1 2 1 】

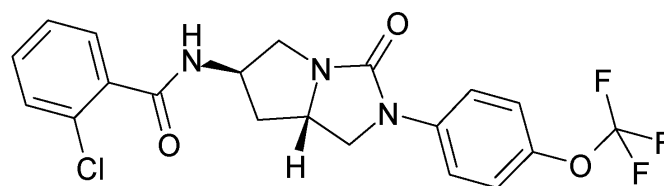
調製例の場合は、エナンチオマーの混合物として得られ、純粋なエナンチオマーは、本明細書に記載されている方法又は当該分野において既知の方法により、例えば、キラルクロマトグラフィー又は結晶化により分離することができる。

【 0 1 2 2 】

実施例

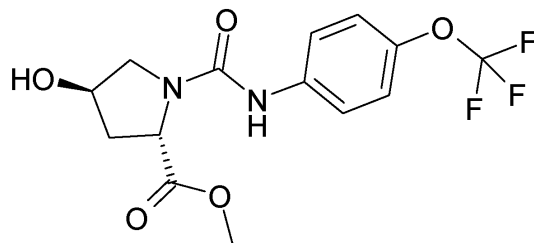
実施例 1 : 2 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド

【 化 8 】



a) (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニルカルバモイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化 9】

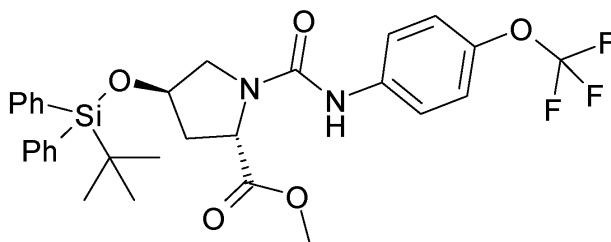


ジイソプロピルエチルアミン (0.782 g、5.5 mmol) を、無水ジクロロメタン (50 mL) 中の化合物 (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.0 g、5.5 mmol) の懸濁液中に滴下した。混合物を、室温で 10 分間攪拌した。1 - イソシアナト - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (1.116 g、5.5 mmol) を懸濁液に加え、混合物を室温で 2 時間攪拌し続けた。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、得られた混合物を濾過した。液体を、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をフィルターケーキで合わせて、目的化合物 1.86 g (97%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.41 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.14 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.59 (s, 1H), 4.64 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.78 - 3.73, (m, 4H), 3.59 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 2.36 - 2.21 (m, 2H); LC - MS: 349.1 [M + 1]⁺。

【0123】

b) (2S, 4R) - 4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニルカルバモイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化 10】

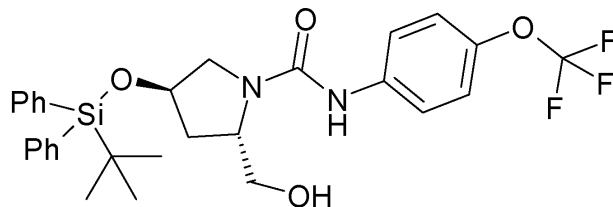


TBDPSCl (1.73 g、6.3 mmol) を、DMF (20 mL) 中の (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニルカルバモイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.0 g、2.9 mmol) 及びイミダゾール (0.98 g、14.4 mmol) の溶液に滴下し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。次に、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (2 × 30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、次に無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 5) により精製して、標記化合物の化合物 1.48 g (88%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.67 - 7.62 (m, 4H), 7.47 - 7.37 (m, 8H), 7.13 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.37 (s, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); LC - MS: 587.2 [M + 1]⁺。

【0124】

c) (2S, 4R) - 4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アミド

【化 1 1】



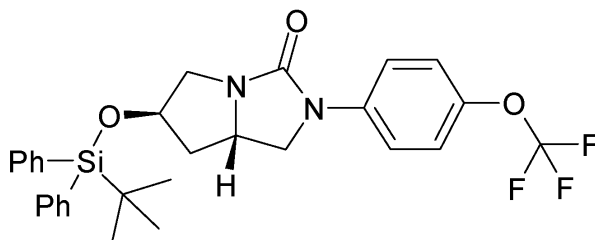
NaBH₄ (200 mg、5.3 mmol) を、メタノール (50 mL) 中の (2S, 4R) - 4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニルカルバモイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2.8 g、4.8 mmol) の溶液に少量ずつ加えた。混合物を、室温で 4 時間撹拌した。次に、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、標記化合物 2.35 g (88%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.66 - 7.62 (m, 4H), 7.46 - 7.28 (m, 8H), 7.08 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 3.65 (dd, 2H, J₁ = 11.1 Hz, J₂ = 2.1 Hz), 3.45 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.18 - 3.15 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)。

【0 1 2 5】

d) (6R, 7aS) - 6 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【化 1 2】

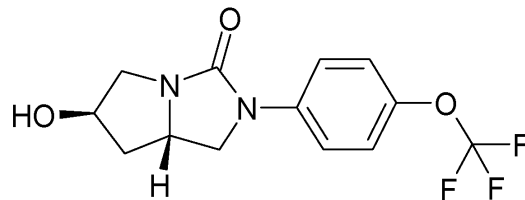


t - BuOK (1.0 g、8.9 mmol) を、無水 THF (50 mL) 中の (2S, 4R) - 4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アミド (2.0 g、3.6 mmol) の溶液に 0 で加えた。混合物を、0 で 15 分間撹拌した。次に、トシル - クロリド (0.88 g、4.6 mmol) を混合物に加え、混合物を 0 で 30 分間撹拌した。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1) により精製して、標記化合物 1.6 g (83%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.68 - 7.63 (m, 4H), 7.58 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.50 - 7.39 (m, 6H), 7.19 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.56 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.04 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.86 (dd, 1H, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 5.7), 3.67 (dd, 1H, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 3.18 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.07 (dd, 1H, J₁ = 12.6, J₂ = 5.4), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.11 (s, 9H)。

【0 1 2 6】

e) (6R, 7aS) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【化 1 3】



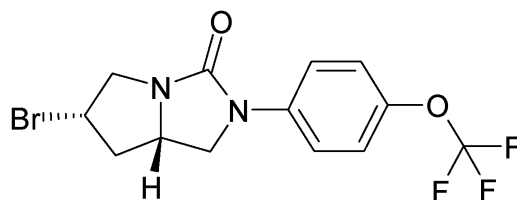
テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 g、3.8 mmol) を、無水 THF (20 mL) 中の (6R, 7aS) - 6 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (1.8 g、3.3 mmol) の溶液に加えた。混合物を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH / CH₂Cl₂ = 1 : 20) により精製して、標記化合物 0.95 g (94%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.60 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.65 - 4.61 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.73 (dd, 1H, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 2.11 (dd, 1H, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 5.1 Hz), 1.64 - 1.54 (m, 1H); LC - MS: 303.0 [M + 1]⁺。

【0127】

f) (6S, 7aS) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【化 1 4】

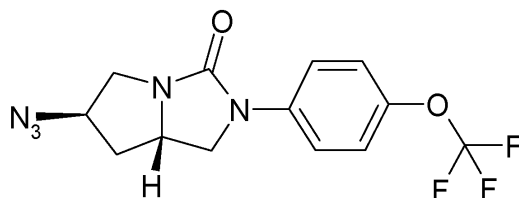


トリフェニルホスフィン (1.7 g、6.5 mmol) を、無水 THF (50 mL) 中の (6R, 7aS) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (1.0 g、3.3 mmol) 及び CBr₄ (2.2 g、6.6 mmol) の溶液に加え、混合物を N₂ 保護下、室温で 30 分間攪拌した。次に、混合物を濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、標記化合物 1.15 g (95%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.61 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.21 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.19 (dd, 1H, J₁ = 13.2 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 3.53 (dd, 1H, J₁ = 13.5 Hz, J₂ = 5.4 Hz), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H)。LC - MS: 365.0 [M + 1]⁺。

【0128】

g) (6R, 7aS) - 6 - アジド - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【化 15】

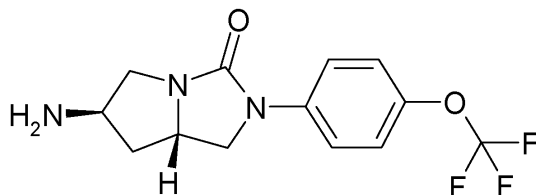


アジ化ナトリウム (80 mg、1.2 mmol) を、無水 DMF (10 mL) 中の (6S, 7a S) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (350 mg、1.0 mmol) の溶液に加え、混合物を 70 に加熱し、そして 2 時間撹拌した。混合物を冷却し、水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出し、有機層を合わせ、そして水 (2 × 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 で溶離する) により精製して、標記化合物 260 mg (83%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.59 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.33 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 4.13 - 3.98 (m, 3H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 2.1 Hz), 2.19 (dd, 1H, J₁ = 13.2 Hz, J₂ = 3.9 Hz), 1.73 - 1.63 (m, 1H)。

【0129】

h) (6R, 7a S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【化 16】



10% Pd / C (20 mg、20%) を、THF (10 mL) 中の (6R, 7a S) - 6 - アジド - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (100 mg、0.3 mmol) の溶液に加え、混合物を H₂ 下で 30 分間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1) により精製して、標記化合物 80 mg (87%) を得た。LC - MS: 302.1 [M + 1]⁺。

【0130】

i) 2 - クロロ - N - [(6R, 7a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド

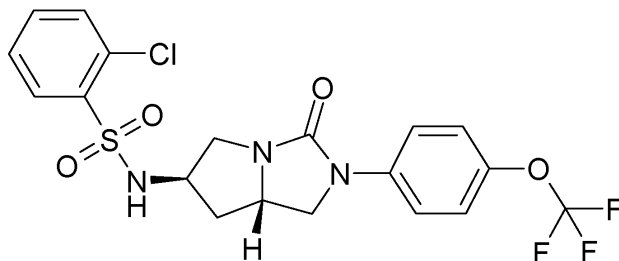
2 - クロロ - ベンゾイルクロリド (40.5 mg、0.23 mmol) を、無水ジクロロメタン (3 mL) 中の (6R, 7a S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (70 mg、0.23 mmol) 及び DIEA (23 mg、0.23 mmol) の溶液中に滴下し、混合物を室温で 4 時間撹拌した。次に、混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、標記化合物 85 mg (83%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.20 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.49 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.

26 (dd, 1H, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 3.76 (dd, 1H, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H); LC-MS: 440.1 [M+1]⁺.

【0131】

実施例2: 2-クロロ-N-[(6R, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-6-イル]-ベンゼンスルホンアミド

【化17】



10

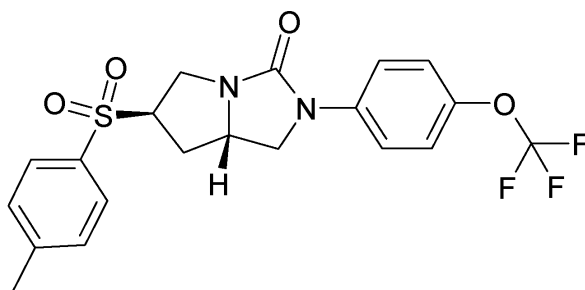
2-クロロ-N-[(6R, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-6-イル]-ベンズ
アミド(実施例1、工程i)の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、
(6R, 7aS)-6-アミノ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサ
ヒドロ-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-3-オン(実施例1、工程h)及び2-クロ
ロベンゼン-1-スルホニルクロリドから調製して、27%の標記化合物を得た。¹H N
MR (300 MHz, CDCl₃): 8.13 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.58-7.45 (m, 6H), 7.19 (d, 2H
, $J = 9.0$ Hz), 5.33 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 4.06 - 3.98 (m, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 1H
, $J = 6.9$ Hz), 2.94 (dd, 1H, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz), 2.19 - 2.
12 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H); LC-MS: 476.0 [M+1]⁺.

20

【0132】

実施例3: (6R, 7aS)-6-(トルエン-4-スルホニル)-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-3-オン

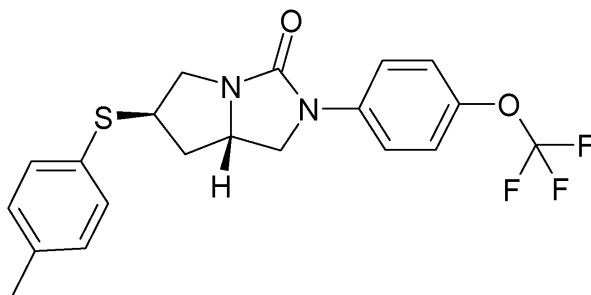
【化18】



40

a) (6R, 7aS)-6-p-トリルスルファニル-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-3-オン

【化 19】



10

Na (112 mg, 0.548 mmol) を、無水エタノール (10 ml) に加えた。ナトリウムが溶解するまで。4-メチルベンゼンチオール (34 mg, 0.0274 mmol) を、氷浴中に加えた。その後、(6S, 7aS)-6-ブロモ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン (100 mg, 0.0274 mmol) を加えた。添加後、氷浴を取り外し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 100 mg (85%) を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 4H), 4.28 - 4.00 (m, 3H), 3.85 - 3.83 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 9.6 Hz), 3.11 (dd, 1H, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 12.9 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H); LC-MS: 409 [M + 1]⁺。

20

【0133】

b) (6R, 7aS)-6-(トルエン-4-スルホニル)-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン
DCM (5 mL) 中の (6R, 7aS)-6-p-トリルスルファニル-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン (100 mg, 0.245 mmol) を、DCM (15 mL) 中の m-CPPA (169.6 mg, 0.980 mmol) の溶液に 0 で加えた。反応混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を Na₂SO₃ 水溶液 (20 mL) でクエンチし、有機層を飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、そして蒸発乾固させた。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 25 mg (23%) を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.78 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.39 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.12 - 3.98 (m, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.68 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 3.49 (dd, 1H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 13.2 Hz), 2.68 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 2.48 (s, 1H), 1.83 (d, 1H, J = 13.5 Hz); LC-MS: 441 [M + 1]⁺。

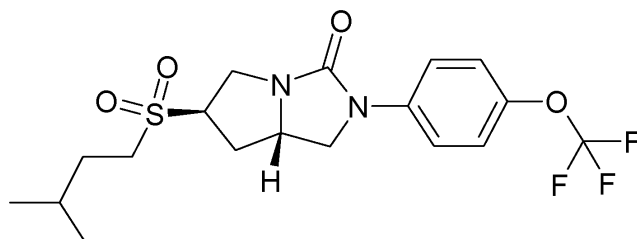
30

【0134】

実施例 4: (6R, 7aS)-6-(3-メチル-ブタン-1-スルホニル)-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン

40

【化 20】



50

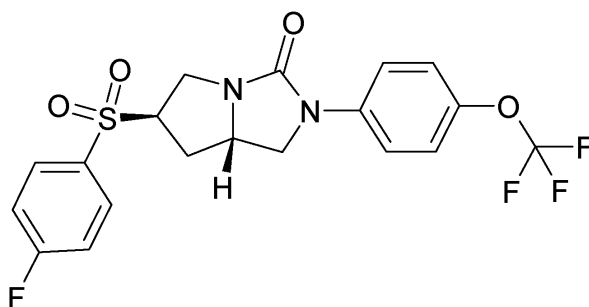
(6R, 7aS) - 6 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (実施例 3) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6S, 7aS) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン、3 - メチル - ブタン - 1 - チオールから調製し、そしてその後、m - C P B A で中間体を酸化して、標記化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.21 (d, 2H, J = 9 Hz), 4.32 (dd, 1H, J₁ = 8.7 Hz, J₂ = 12.9 Hz), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.54 (dd, 1H, J₁ = 5.7 Hz, J₂ = 12.9 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.75 (t, 2H, J = 6 Hz), 0.98 (s, 1H); LC - MS: 421 [M + 1]⁺。

10

【0135】

実施例 5: (6R, 7aS) - 6 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン

【化 21】



20

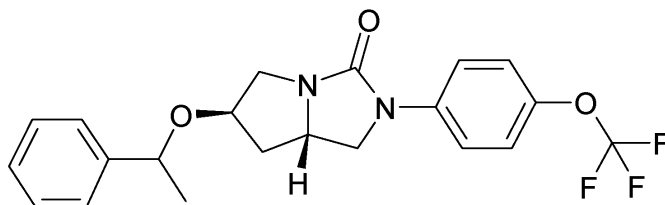
(6R, 7aS) - 6 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (実施例 3) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6S, 7aS) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン、4 - フルオロ - ベンゼンチオールから調製し、そしてその後、m - C P B A で中間体を酸化して、標記化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.18 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.16 - 4.00 (m, 3H), 3.49 (dd, 2H, J₁ = 5.7 Hz, J₂ = 13.2 Hz), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H)。LC - MS: 445 [M + 1]⁺。

30

【0136】

実施例 6: (6R, 7aS) - 6 - (1 - フェニル - エトキシ) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン

【化 22】



40

NaH (油中 70%, 7 mg, 0.2 mmol) を、無水 THF (10 mL) 中の (6R, 7aS) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (実施例 1、工程 e) (50 mg, 0.16

50

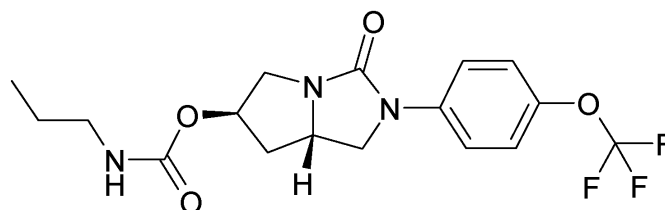
5 mmol) 及び (1 - ブロモ - エチル) - ベンゼン (40 mg、0.21 mmol) の溶液に加え、混合物を一晩還流した。混合物を冷却し、水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 7 : 1) により精製して、標記化合物 20 mg (30%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.57 (dd, 2H, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 1.8 Hz), 7.38 - 7.26 (m, 5H), 7.17 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.12 - 3.84 (m, 4H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.27 - 3.06 (m, 1H), 2.28 - 2.02 (m, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 4H); LC - MS: 407.0 [M + 1]⁺。

【0137】

10

実施例 7: プロピル - カルバミン酸 (6R, 7aS) - 3 - オキシ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 6 - イルエステル

【化 23】



20

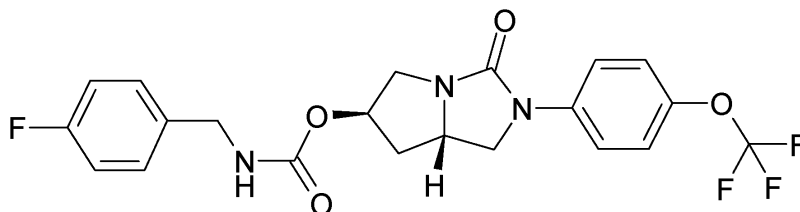
1 - イソシアナトプロパン (30 mg、0.4 mmol) を、無水 THF (10 mL) 及びピリジン (2 mL) 中の (6R, 7aS) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 1、工程 e) (60 mg、0.2 mmol) の溶液に加えた。混合物を、一晩還流した。混合物を冷却し、水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 4 : 1) により精製して、標記化合物の最終化合物 20 mg (26%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.60 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.35 (t, 1H, J = 5.7), 4.71 (s, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 3H), 3.74 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.22 - 3.12 (m, 3H), 2.23 (dd, 1H, J₁ = 12.9 Hz, J₂ = 3.3 Hz), 1.71 - 1.48 (m, 3H), 0.94 (t, 3H, J = 7.2 Hz); LC - MS: 388.1 [M + 1]⁺。

30

【0138】

実施例 8: (4 - フルオロ - ベンジル) - カルバミン酸 (6R, 7aS) - 3 - オキシ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 6 - イルエステル

【化 24】



40

ジイソプロピルエチルアミン (800 mg、6.2 mmol) 及び (4 - フルオロフェニル) メタンアミン (400 mg、3.2 mmol) を、無水ジクロロメタン (30 mL) 中のビス (トリクロロメチル) カルボナート (300 mg、1 mmol) の溶液に - 78 で滴下し、混合物

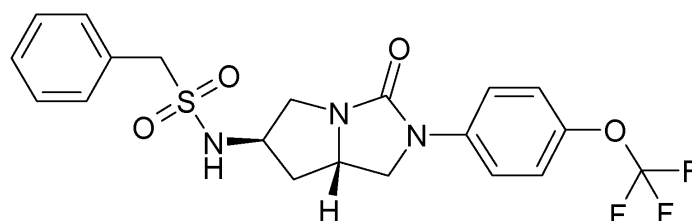
50

を室温で2時間撈拌した。次に、(6R, 7aS) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例1、工程e) (50mg、0.165mmol) を、混合物に加え、混合物を2日間還流した。混合物を冷却し、水 (50mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 30mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (30mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、標記化合物 25mg (33%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.60 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.03 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 5.38 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 5.04 (s, 1H), 4.34 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.15 (dd, 1H, J₁ = 13.5 Hz, J₂ = 6.0 Hz), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.74 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 3.2 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 1H); LC - MS: 454.1 [M + 1]⁺。

【0139】

実施例9: N - [(6R, 7aS) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - C - フェニル - メタンスルホンアミド

【化25】

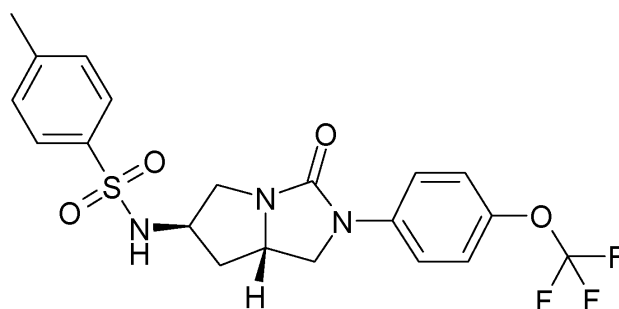


(6R, 7aS) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例1、工程h) (100mg、0.33mmol)、フェニルメタンスルホニルクロリド (125mg、0.66mmol) 及び Et₃N (0.1g、0.99mmol) を、ジクロロメタン (3mL) に加え、混合物を12時間撈拌した。混合物を、分取 TLC (DCM / MeOH = 30 : 1) により直接精製して、標記化合物 100mg (67%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 5H), 7.20 - 7.17 (m, 2H), 4.40 - 4.37 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 4H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 1H); LC - MS: 456.1 [M + 1]⁺。

【0140】

実施例10: 4 - メチル - N - [(6R, 7aS) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド

【化26】



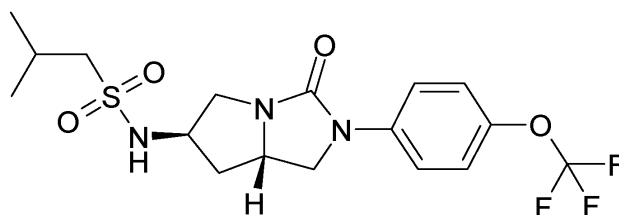
N - [(6R, 7aS) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル)

-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル]-C-フェニル-メタンスルホンアミド(実施例9)の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6R,7aS)-6-アミノ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン(実施例1、工程h)及び4-メチル-ベンゼンスルホニルクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.93 - 4.91 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 4H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 2.84 - 2.81 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.18 - 2.16 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H); LC-MS: 456.1 [M+1]⁺。

【0141】

実施例11: 2-メチル-プロパン-1-スルホン酸[(6R,7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル]-アミド

【化27】



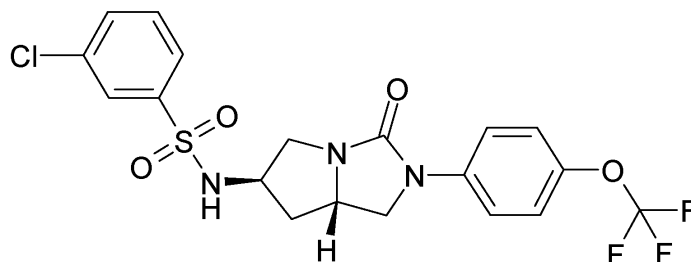
N-[(6R,7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル]-C-フェニル-メタンスルホンアミド(実施例9)の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6R,7aS)-6-アミノ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン(実施例1、工程h)及び2-メチル-プロパン-1-スルホニルクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 4.25 - 4.04 (m, 4H), 4.20 - 4.18 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 1.90 - 1.87 (m, 1H), 1.13 (d, 6H, J = 6.9 Hz); LC-MS: 422.1 [M+1]⁺。

【0142】

実施例12: 3-クロロ-N-[(6R,7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル]-ベンゼンスルホンアミド

【化28】



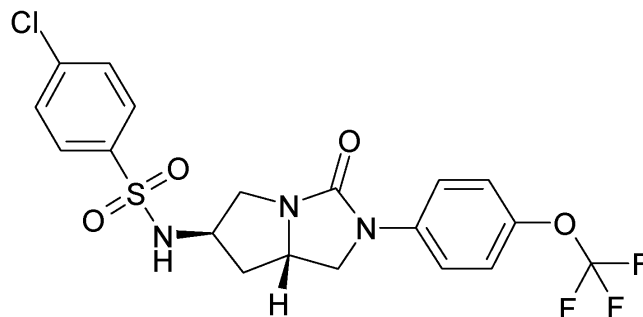
N-[(6R,7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル]-C-フェニル-メタンスルホンアミド(実施例9)の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6R,7aS)-6-アミノ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサ

サヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 1 、 工程 h) 及び 3 - クロロ - ベンゼンスルホニルクロリドから調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.58 - 7.43 (m, 4H), 7.16 - 7.14 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 5.19 - 5.17 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 4H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.15 - 2.13 (m, 1H), 1.70 - 1.67 (m, 1H); LC - MS: 476.1 $[\text{M} + 1]^+$ 。

【 0 1 4 3 】

実施例 13: 4 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド

【 化 2 9 】

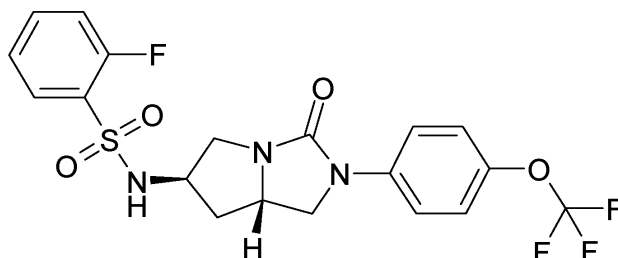


N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - C - フェニル - メタンスルホンアミド (実施例 9) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6 R , 7 a S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 1 、 工程 h) 及び 4 - クロロ - ベンゼンスルホニルクロリドから調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.79 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.53 - 7.48 (m, 4H), 7.15 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 4.85 (s, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 4H), 3.64 - 3.62 (m, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.18 - 2.16 (m, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 1H); LC - MS: 476.1 $[\text{M} + 1]^+$ 。

【 0 1 4 4 】

実施例 14: 2 - フルオロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド

【 化 3 0 】



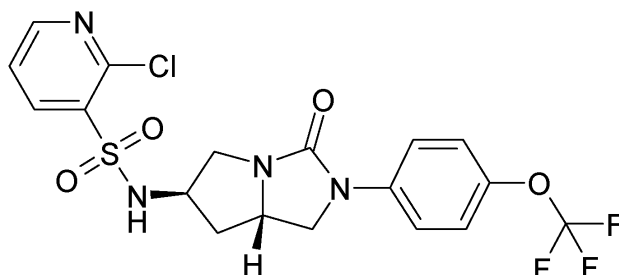
N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - C - フェニル - メタンスルホンアミド (実施例 9) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6 R , 7 a S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 1 、 工程 h) 及び 2 - フルオロ - ベンゼンスルホニルクロリドから調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.32 - 7.14 (m, 4H), 5.07 - 5.05 (m, 1H)

), 4.05 - 3.97 (m, 4H), 3.63 - 3.61 (m, 1H), 2.95 - 2.92 (m, 1H), 2.15 - 2.13 (m, 1H), 1.71 - 1.68 (m, 1H); LC-MS: 460.1 [M+1]⁺。

【0145】

実施例15: 2-クロロ-ピリジン-3-スルホン酸[(6R, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル]-アミド

【化31】



10

N-[(6R, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル]-C-フェニル-メタンスルホンアミド(実施例9)の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6R, 7aS)-6-アミノ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン(実施例1、工程h)及び2-クロロ-ピリジン-3-スルホンクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

20

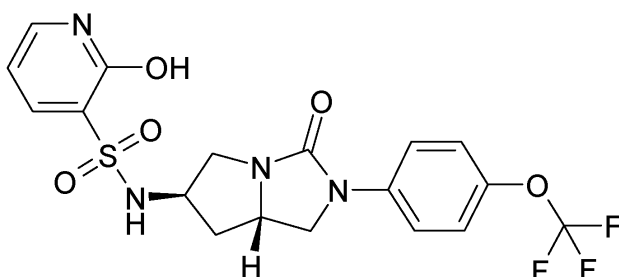
8.60 - 8.58 (m, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 5.45 - 5.43 (m, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 4H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 2.95 - 2.93 (m, 1H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 1H); LC-MS: 477.0 [M+1]⁺。

【0146】

実施例16: 2-ヒドロキシ-ピリジン-3-スルホン酸[(6R, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル]-アミド

30

【化32】



40

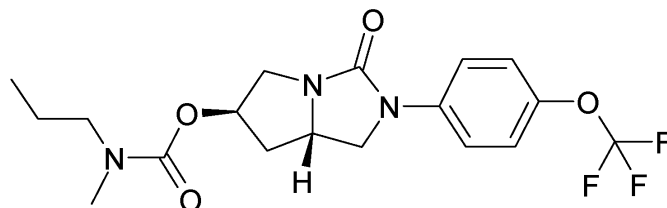
2-クロロ-ピリジン-3-スルホン酸[(6R, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル]-アミド(実施例15)(100mg, 0.21mmol)を、濃塩酸(10mL、12M)に加え、混合物を100で24時間撹拌した。混合物に、飽和NaHCO₃を加えてpH=8に調整した。次に、酢酸エチル(15mL×2)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、分取TLC(ジクロロメタン:MeOH=100:1)により直接精製して、標記化合物20mg(21%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 12.0 (bs, 1H) 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 6.49 - 6.41 (m, 2H), 4.09 - 3.91 (m, 4H), 3.63 - 3.61 (m, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 1H), 2.22 - 2.20 (m, 1H), 1.64 - 1.62 (m, 1H)

50

; LC-MS: 459.0 [M+1]⁺。

【0147】

実施例 17: N-メチル-N-プロピル-カルバミン酸 [(6R, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル] エステル;
【化33】



10

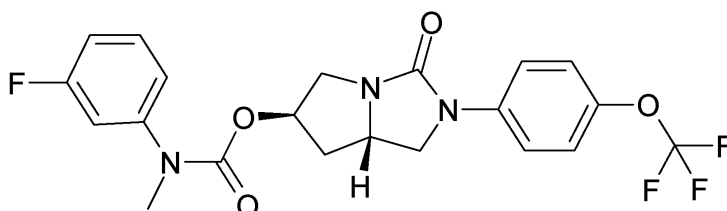
トリホスゲン (29 mg、0.3 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) 中の (6R, 7aS)-6-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン (実施例 1、工程 e) (100 mg、0.3 mmol) の溶液に、 -30°C で加え、混合物を同じ温度で 0.5 時間攪拌し、 20°C でさらに 0.5 時間攪拌を続け、次に N-メチルプロパン-1-アミン (24 mg、0.3 mmol) を加えた。混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、そして分取 TLC (ジクロロメタン/MeOH = 50:1) により直接精製して、標記化合物 70 mg (53%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.56 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.17 - 3.98 (m, 3H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.19 - 3.16 (m, 2H), 3.01 - 2.98 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.14 - 2.13 (m, 1H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.56 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.5 Hz); LC-MS: 401.1 [M+1]⁺。

20

【0148】

実施例 18: N-(3-フルオロ-フェニル)-N-メチル-カルバミン酸 [(6R, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル] エステル
【化34】

30



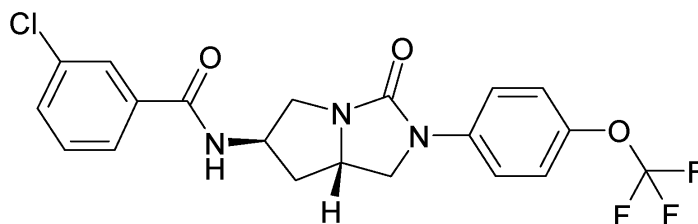
N-メチル-N-プロピル-カルバミン酸 [(6R, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル] エステル (実施例 17) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6R, 7aS)-6-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン (実施例 1、工程 e) 及び (3-フルオロ-フェニル)-メチル-アミンから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.16 - 6.93 (m, 5H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.13 - 3.90 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.83 - 2.80 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H); LC-MS: 453.1 [M+1]⁺。

40

【0149】

50

実施例 19 : 3 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフル
オロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イ
ル] - ベンズアミド
【化 3 5】



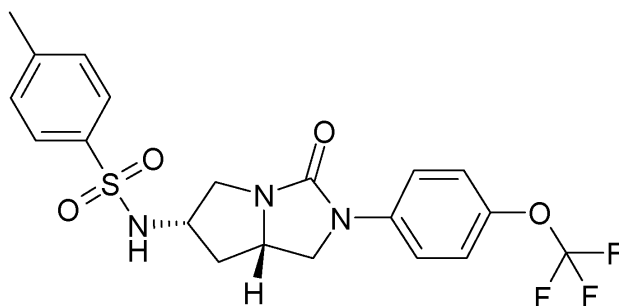
10

2 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ
- フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズ
アミド (実施例 1、工程 i) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、
(6 R , 7 a S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサ
ヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 1、工程 h) 及び 3 - ク
ロロ - ベンゾイルクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.73 - 7.34 (m
, 6H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.25 - 4.01 (m, 3H), 3.7
3 - 3.72 (m, 1H), 3.13 - 3.11 (m, 1H), 2.24 - 2.22 (m, 1H), 1.91 - 1.90 (m, 1H)
; LC - MS : 441 . 1 [M + 1] ⁺。

20

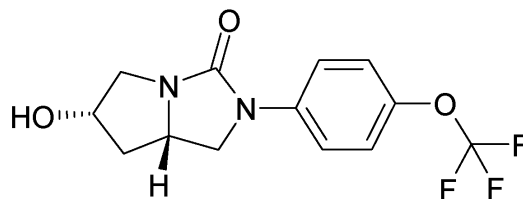
【 0 1 5 0 】

実施例 20 : 4 - メチル - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフル
オロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イ
ル] - ベンゼンスルホンアミド
【化 3 6】



30

a) (6 S , 7 a S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル
) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン
【化 3 7】



40

(6 R , 7 a S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) -
ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 1、工程 e) の合
成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ
- 1 - メチルカルバモイル - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルから出発して調

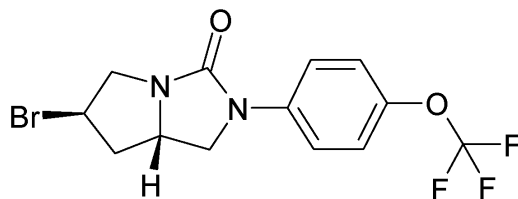
50

製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.50 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 4.47 (brs, 1H), 4.00 - 3.71 (m, 4H), 3.08 (dd, 1H, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz), 2.61 (s, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H); LC - MS: 303.0 $[\text{M} + 1]^+$ 。

【0151】

b) (6R, 7aS) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【化38】



10

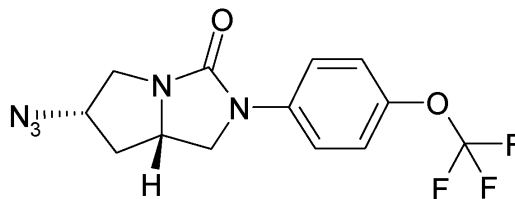
無水THF (30 mL) 中の (6S, 7aS) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 20、工程 a) (1.47 g、4.36 mmol) 及び CBr_4 (3.3 g、8.72 mmol) の溶液に、THF (10 mL) 中の PPh_3 (2.3 g、8.72 mmol) を加えた。次に、混合物を濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 で溶離する) により精製して、標記化合物 1.50 g (84%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.58 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 4.07 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 3.76 (dd, 1H, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 9$ Hz), 3.62 - 3.56 (d, 1H, $J = 18$ Hz), 2.43 (dd, 1H, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 12$ Hz), 1.99 - 1.92 (m, 1H)。LC - MS: 365 $[\text{M} + 1]^+$ 。

20

【0152】

c) (6S, 7aS) - 6 - アジド - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【化39】



30

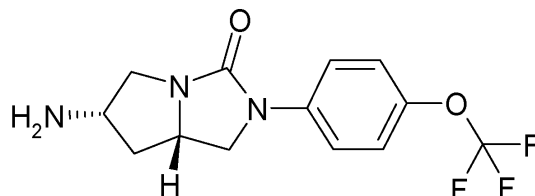
DMF (50 mL) 中の (6R, 7aS) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 20、工程 b) (1.45 g、4 mmol) と NaN_3 (0.34 g、5.2 mmol) の混合物を、1.5 時間 70 に加熱した。次に、混合物に水 (100 mL) を加え、EtOAc (100 mL \times 2) で抽出し、有機層を水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄した。合わせた有機層を蒸発乾固させ、そして粗生成物 (1.0 g、77%) を、さらに精製することなく次の工程において使用した。

40

【0153】

d) (6S, 7aS) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【化 4 0】



粗 (6S, 7aS) - 6 - アジド - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 20、工程 c) (0.90 g) と 10% Pd/C (0.18 g) の混合物を、H₂ 雰囲気下、15 で 1 時間、無水 THF (20 mL) 中で撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 50 : 1 ~ 10 : 1 で溶離する) により精製して、標記化合物 0.70 g を灰色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO):

7.67 (d, 2H, J = 3 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 9 Hz), 3.96 (d, 1H, J = 12 Hz), 3.86 (d, 1H, J = 12 Hz), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 3.18 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.15 - 2.11 (m, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.35 - 1.31 (m, 1H); LC-MS: 302.1 [M + 1]⁺。

【0154】

e) 4 - メチル - N - [(6S, 7aS) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド

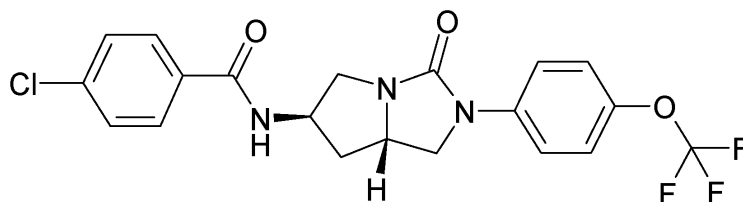
DCM (10 mL) 中の (6S, 7aS) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 20、工程 d) (80 mg, 0.266 mmol)、4 - メチル - ベンゼンスルホンクロリド (101 mg, 0.53 mmol) 及び NEt₃ (100 mg, 0.99 mmol) の混合物を、10

で一晩撹拌した。混合物を水 (5 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 150 : 1 で溶離する) で精製して、標記化合物 58 mg (46%) を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.72 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 6 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 9 Hz), 6.00 (d, 1H, J = 9 Hz), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.76 - 3.74 (m, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.22 - 3.19 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H); LC-MS: 456.1 [M + 1]⁺。

【0155】

実施例 21: 4 - クロロ - N - [(6R, 7aS) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド

【化 4 1】



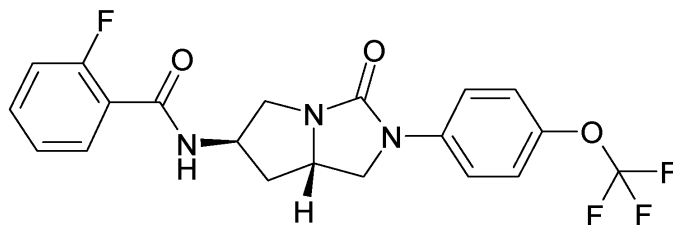
2 - クロロ - N - [(6R, 7aS) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド (実施例 1、工程 i) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6R, 7aS) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 1、工程 h) 及び 4 - ク

ロロ - ベンゾイルクロリドから調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.68 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.23 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 4.08 - 4.05 (m, 2H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.10 - 3.08 (m, 1H), 2.24 - 2.21 (m, 1H), 1.88 - 1.86 (m, 1H); LC - MS: 441.1 $[\text{M} + 1]^+$ 。

【0156】

実施例22: 2-フルオロ-N-[(6R, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-6-イル]-ベンズアミド

【化42】

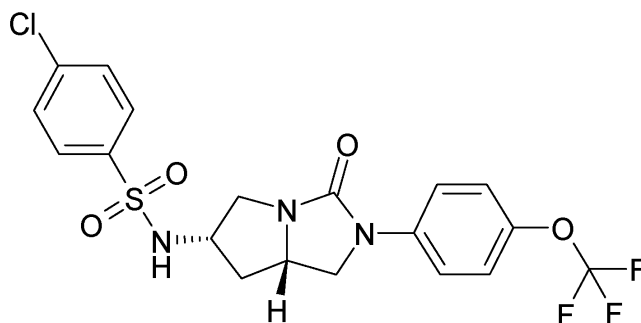


2-クロロ-N-[(6R, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-6-イル]-ベンズアミド(実施例1、工程i)の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6R, 7aS)-6-アミノ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-3-オン(実施例1、工程h)及び2-フルオロ-ベンゾイルクロリドから調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 7.28 - 7.08 (m, 4H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.12 - 3.10 (m, 1H), 2.27 - 2.24 (m, 1H), 1.86 - 1.83 (m, 1H); LC - MS: 424.1 $[\text{M} + 1]^+$ 。

【0157】

実施例23: 4-クロロ-N-[(6S, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-6-イル]-ベンゼンスルホンアミド

【化43】



4-メチル-N-[(6S, 7aS)-3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-6-イル]-ベンゼンスルホンアミド(実施例20)の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6S, 7aS)-6-アミノ-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-3-オン(実施例20、工程d)及び4-クロロ-ベンゼンスルホニルクロリドから調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.80 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.08 (d

10

20

30

40

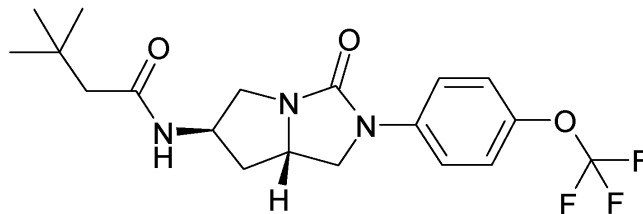
50

, 2H, $J = 9$ Hz), 6.24 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H); LC-MS: 476.0 [M + 1]⁺。

【0158】

実施例 24: 3, 3 - ジメチル - N - [(6R, 7aS) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 6 - イル] - ブチルアミド

【化 4 4】



10

2 - クロロ - N - [(6R, 7aS) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド (実施例 1、工程 i) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6R, 7aS) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (実施例 1、工程 h) 及び 3, 3 - ジメチル - ブチリルクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.20 - 4.18 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 1H), 2.98 - 2.96 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 3H), 1.82 - 1.79 (m, 1H), 1.05 (s, 9H); LC-MS: 400.1 [M + 1]⁺。

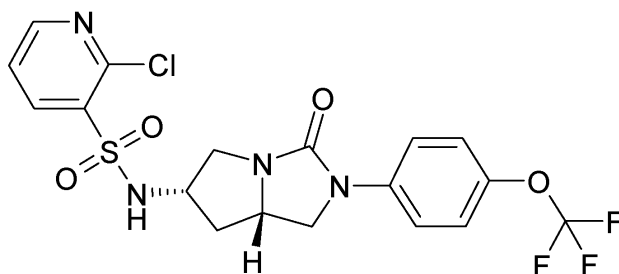
20

【0159】

実施例 25: 2 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [(6S, 7aS) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 6 - イル] - アミド

30

【化 4 5】



40

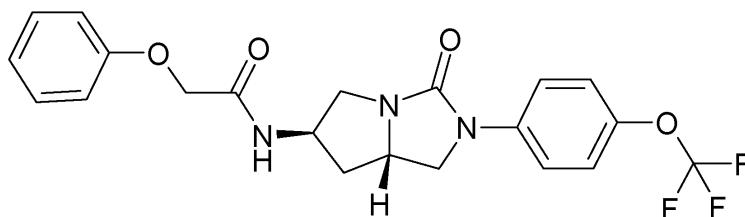
4 - メチル - N - [(6S, 7aS) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド (実施例 20) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6S, 7aS) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (実施例 20、工程 d) 及び 2 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホンクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.57 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.41 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.09 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 2.28 - 2.24 (m, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 1H); LC-MS: 476.9 [M + 1]⁺。

50

【 0 1 6 0 】

実施例 26 : N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - 2 - フェノキシ - アセトアミド

【 化 4 6 】



10

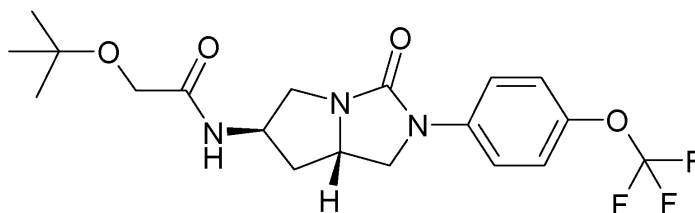
2 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド (実施例 1 、 工程 i) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6 R , 7 a S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 1 、 工程 h) 及びフェノキシ - アセチルクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.05 - 6.89 (m, 3H), 6.73 - 6.71 (m, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 3H), 4.23 - 4.21 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 2H), 3.71 - 3.69 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.82 (m, 1H); LC - MS : 436 . 1 [M + 1]⁺。

20

【 0 1 6 1 】

実施例 27 : 2 - tert - ブトキシ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アセトアミド

【 化 4 7 】



30

2 - クロロ - N - [(6 R , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンズアミド (実施例 1 、 工程 i) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6 R , 7 a S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 1 、 工程 h) 及び tert - ブトキシ - アセチルクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.20 - 4.18 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 1H), 2.98 - 2.96 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 3H), 1.82 - 1.79 (m, 1H), 1.05 (s, 9H); LC - MS : 400 . 1 [M + 1]⁺。

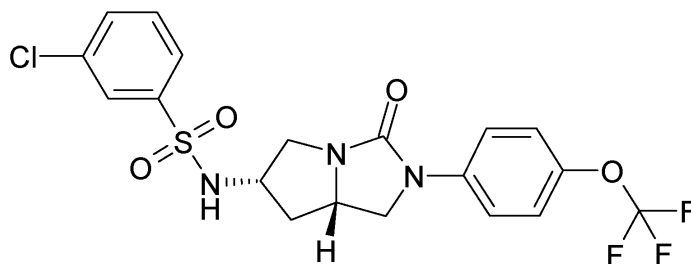
40

【 0 1 6 2 】

実施例 28 : 3 - クロロ - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド

50

【化 4 8】



10

4 - メチル - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド (実施例 20) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6 S , 7 a S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 20、工程 d) 及び 3 - クロロ - ベンゼンスルホニルクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

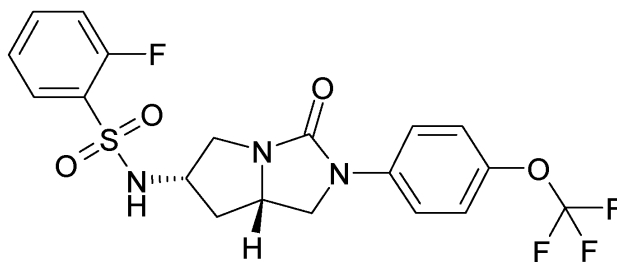
7.86 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.74 (t, 1H, J = 3 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.07 (d, 2H, J = 9 Hz), 5.88 (d, 1H, J = 9 Hz), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.54 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 1H); LC - MS: 475.8 [M + 1]⁺.

20

【0163】

実施例 29: 2 - フルオロ - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド

【化 4 9】



30

4 - メチル - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド (実施例 20) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6 S , 7 a S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 20、工程 d) 及び 2 - フルオロ - ベンゼンスルホニルクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

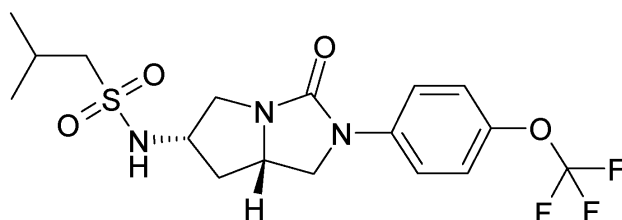
7.88 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, J = 6Hz), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, 1H, J = 6 Hz), 5.87 (d, 1H, J = 6 Hz), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H); LC - MS: 459.9 [M + 1]⁺.

40

【0164】

実施例 30: 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - アミド

【化 5 0】

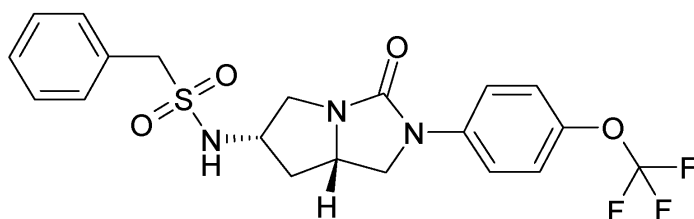


4 - メチル - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド (実施例 20) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6 S , 7 a S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 20、工程 d) 及び 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホニルクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.53 (d, 2H, J = 6Hz), 7.17 (d, 2H, J = 9 Hz), 4.80 (s, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.97 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.62 (m, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 2.93 (d, 2H, J = 6 Hz), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 1.57 - 1.55 (m, 1H), 1.09 (d, 6H, J = 6 Hz); LC - MS: 422.1 [M + 1]⁺。

【0165】

実施例 31: N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - C - フェニル - メタン sulホンアミド

【化 5 1】

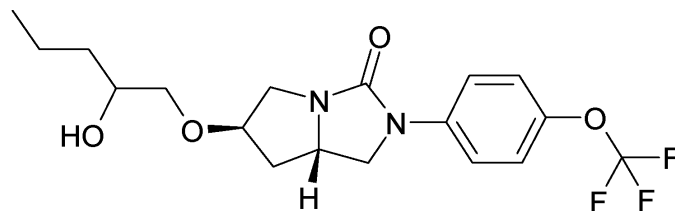


4 - メチル - N - [(6 S , 7 a S) - 3 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド (実施例 20) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6 S , 7 a S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 20、工程 d) 及び フェニル - メタン sulホニルクロリドから調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.44 - 7.34 (m, 7H), 7.12 (d, 2H, J = 9 Hz), 5.39 (d, 1H, J = 2.6), 4.26 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 3.83 - 3.42 (m, 5H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 1.28 - 1.67 (m, 1H); LC - MS: 456.0 [M + 1]⁺。

【0166】

実施例 32: (6 R , 7 a S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - ベンチルオキシ) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【化 5 2】

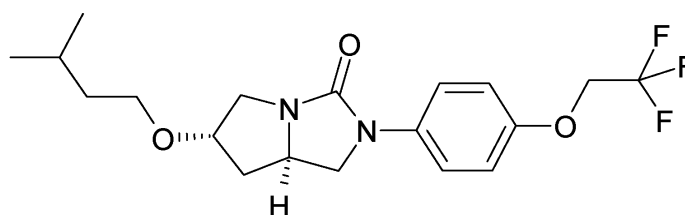


NaH (25 mg、油中 70%、0.7 mmol) を、無水 THF (10 mL) 中の (6R, 7aS) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 1、工程 e) (300 mg、1 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次に 2 - プロピルオキシラン (300 mg、3.5 mmol) を溶液に加え、混合物を密閉管中で、75 で一晩攪拌した。混合物を冷却し、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 4 : 1 で溶離する) により精製して、標記化合物 100 mg (26%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.62 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.20 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.18 (m, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.60 - 1.38 (m, 5H), 0.96 (t, 3H, J = 6.9 Hz); LC - MS: 389.1 [M + 1]⁺。

【0167】

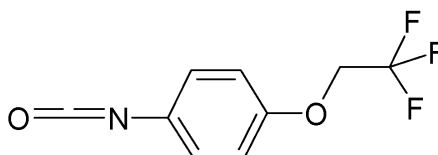
実施例 33: (6S, 7aR) - 6 - (3 - メチル - ブトキシ) - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【化 5 3】



a) 1 - イソシアナト - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ベンゼン

【化 5 4】



0 で、DMF (60 mL) 中の NaH (60% 分散液、3.12 g、78.01 mmol) の混合物に、2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール (7.09 g、70.09 mmol) を加え、30 分間攪拌した。DMF (25 mL) 中の 1 - フルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼン (10 g、70.09 mmol) の溶液を 5 ~ 15 で加え、室温にし、2 時間攪拌し、氷水でクエンチし、濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、1 - ニトロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ベンゼン 14 g (89%) を黄色の固体として得た。その後、メタノール (400 mL) 中の 1 - ニトロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エト

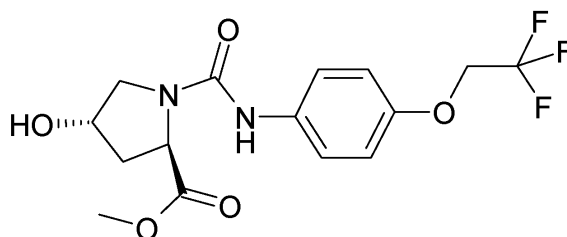
キシ) - ベンゼン (50 g、226.2 mmol) の溶液を、窒素でパージし、10% Pd - C (4.6 g) を窒素下に加えた。これを、水素雰囲気 (バルーン圧) 下、室温で24時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドで濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下で除去し、ヘキサンで洗浄して、4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニルアミン 37 g (87%) を褐色の液体として得た。LC - MS: 192.4 [M + 1]⁺。DCM (1000 mL) 中の4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニルアミン (12 g、62.82 mmol) の溶液に、固体のNaHCO₃ (52.77 g、628.2 mmol) を加えた。10分後、トルエン (30 mL) 中に溶解したトリホスゲン (27.96 g、94.24 mmol) を、10 で冷却しながら反応混合物に加え、そして10分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、乾燥トルエンで2回共沸して、1 -

10

【0168】

b) (2R, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニルカルバモイル] - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化55】



20

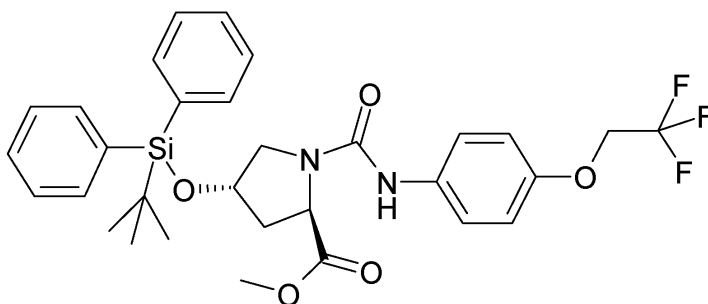
THF (15 mL) 中の(2R, 4S) - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル、塩酸塩 (3 g、16.57 mmol) の溶液に、固体のNa₂CO₃ (2.10 g、19.88 mmol) を加え、15分間攪拌した。この混合物に、新たに調製したTHF (10 mL) 中の1 - イソシアナト - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ベンゼン (4.3 g、19.88 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をDCMに取り、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮乾固した。残留物を、シリカでのカラムクロマトグラフィー (DCM中5% MeOH) により精製して、標記化合物 2.7 g (50%) を白色の固体として得た。LC - MS: 363.2 [M + 1]⁺。

30

【0169】

c) (2R, 4S) - 4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 1 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニルカルバモイル] - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化56】



40

DCM (15 mL) 中の(2R, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニルカルバモイル] - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル

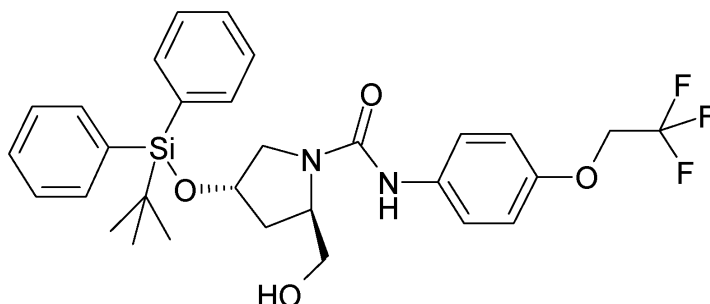
50

エステル (3 g、8.28 mmol) の溶液に、イミダゾール (1.69 g、24.87 mmol) を加え、続いて T B D P S - C 1 (3.5 g、12.53 mmol) を冷却しながら滴下し、そして室温で 2 時間撹拌した。水を加え、有機層を分離し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、シリカでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 30 % 酢酸エチルで溶離) で精製して、T B D P S - 保護ウレア 3.5 g (71 %) を無色の粘着性液体として得た。

【0170】

d) (2R, 4S) - 4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アミド

【化57】

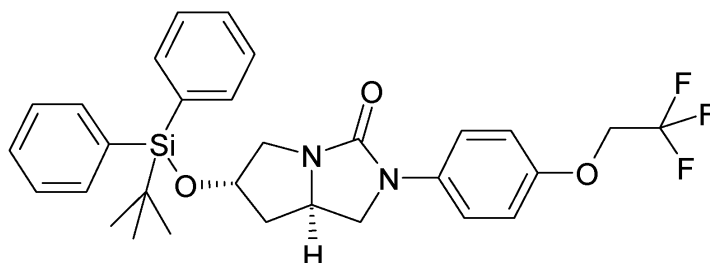


THF (30 mL) 中の (2R, 4S) - 4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 1 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニルカルバモイル] - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (5 g、8.33 mmol) の溶液に、LiBH₄ (THF 中 2 M、6.25 mL) を 0 で加え、2 時間撹拌した。混合物を、AcOH を用いて 0 でクエンチし、DCM で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、シリカでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 40 % 酢酸エチルで溶離) で精製して、標記化合物 4.3 g (91 %) を淡黄色の粘着性液体として得た。LC - MS : 573.6 [M + 1]⁺。

【0171】

e) (6S, 7aR) - 6 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【化58】



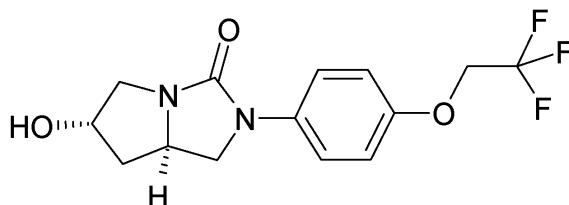
DCM (5 mL) 中の (2R, 4S) - 4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アミド (400 mg、0.699 mmol) の溶液に、TEA (0.14 mL、1.048 mmol) を加え、続いてメシルクロリド (0.07 mL、1.048 mmol) を 0 で加え、そして室温で 12 時間撹拌した。DCM を加え、有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮乾固した。残留物 400 mg を THF (5 mL) に取り、t - BuOK (91 mg、0.813 mmol) を加え、そして混合物

を室温で1時間撹拌した。NH₄Cl水溶液及びDCMを加えた。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。残留物を、シリカでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の10%酢酸エチルで溶離）で精製して、(6S, 7aR) - 6 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オンをオフホワイトの固体として得た。

【0172】

f) (6S, 7aR) - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン

【化59】



THF (3 mL) 中の (6S, 7aR) - 6 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (250 mg, 0.451 mmol) の溶液に、TBAF (THF 中 1 M, 0.55 ml, 0.541 mmol) を 0 で加え、室温で4時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をDCMを用いて取った。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、シリカでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の20%酢酸エチルで溶離）で精製して、標記化合物 130 mg (90%) を得た。LC - MS: 317.4 [M + 1]⁺。

【0173】

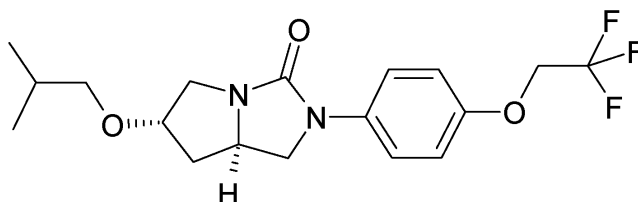
g) (6S, 7aR) - 6 - (3 - メチル - ブトキシ) - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン

THF (3 mL) 中の (6S, 7aR) - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (100 mg, 0.316 mmol) の溶液に、NaH (60% 分散液, 18.96 mg, 0.474 mmol) を室温で加え、30分間撹拌し、次に1 - ブロモ - 3 - メチル - ブタン (57.3 mg, 0.379 mmol) を加え、そして12時間撹拌し続けた。反応混合物をNH₄Cl水溶液でクエンチし、DCMを加えた。有機層を分離し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の酢酸エチルで溶離）で精製して、標記化合物 60 mg (49%) を得た。LC - MS: 386 [M + 1]⁺。

【0174】

実施例34: (6S, 7aR) - 6 - イソブトキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン

【化60】



10

20

30

40

50

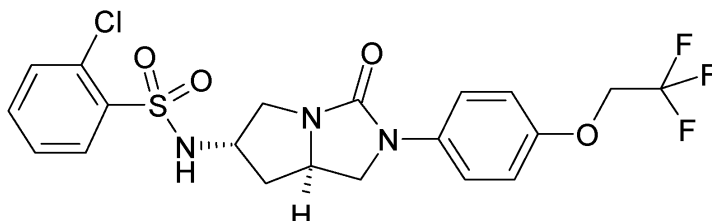
(6S, 7aR) - 6 - (3 - メチル - ブトキシ) - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (実施例 33、工程 g) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6S, 7aR) - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン及び 1 - ブロモ - 2 - メチル - プロパンから調製した。LC - MS : 373 [M + 1]⁺。

【0175】

実施例 35 : 2 - クロロ - N - { (6S, 7aR) - 3 - オキソ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 6 - イル } - ベンゼンスルホンアミド

10

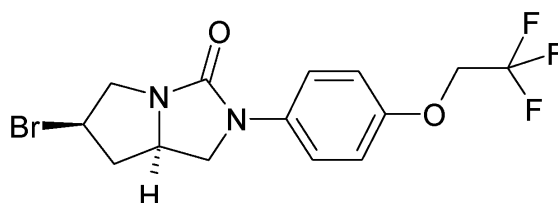
【化 61】



a) (6R, 7aR) - 6 - ブロモ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン

20

【化 62】



アセトニトリル (10 ml) 中の (6S, 7aR) - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (実施例 33、工程 f) (900 mg、2.848 mmol) の溶液に、CBr₄ (2.24 g、8.544 mmol) を室温で加え、10 分間攪拌した。PPh₃ (2.83 g、8.544 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌し続けた。混合物を濃縮し、残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 10% 酢酸エチルで溶離) で精製して、標記化合物 850 mg (79%) を白色の固体として得た。LC - MS : 381.1 [M + 1]⁺。

30

【0176】

b) 2 - クロロ - N - { (6S, 7aR) - 3 - オキソ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 6 - イル } - ベンゼンスルホンアミド

40

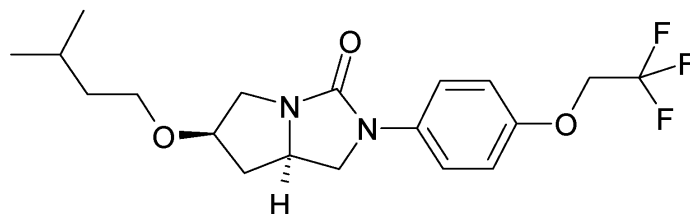
密閉管中で、DMF (3 mL) 中の (6R, 7aR) - 6 - ブロモ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (50 mg、0.130 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (27.3 mg、0.197 mmol) 及び 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (50.5 mg、0.263 mmol) を加え、12 時間 80 °C に加熱した。すべての揮発物を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、biotage カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 40% 酢酸エチルで溶離) で精製して、標記化合物 17 mg (26.5%) を白色の固体として得た。LC - MS : 489 [M + 1]⁺。

50

【 0 1 7 7 】

実施例 36： (6R, 7aR) - 6 - (3 - メチル - ブトキシ) - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン

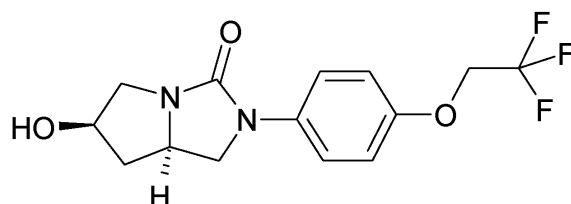
【化 6 3】



10

a) (6R, 7aR) - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン

【化 6 4】



20

(6S, 7aR) - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (実施例 33、工程 f) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(2R, 4R) - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩から出発して、同じ合成シーケンスで調製した。LC - MS : 317.4 [M + 1]⁺。

【 0 1 7 8 】

b) (6R, 7aR) - 6 - (3 - メチル - ブトキシ) - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン

30

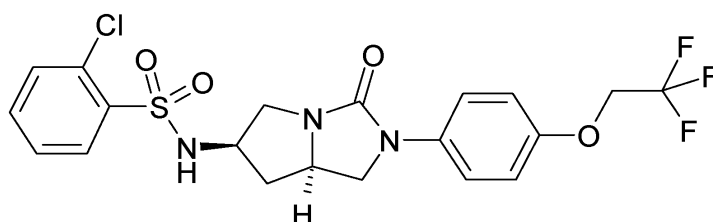
(6S, 7aR) - 6 - (3 - メチル - ブトキシ) - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン (実施例 33) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6R, 7aR) - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 3 - オン及び 1 - プロモ - 3 - メチル - ブタンから調製した。LC - MS : 387 [M + 1]⁺。

【 0 1 7 9 】

実施例 37： 2 - クロロ - N - { (6R, 7aR) - 3 - オキソ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - c]イミダゾール - 6 - イル } - ベンゼンスルホンアミド

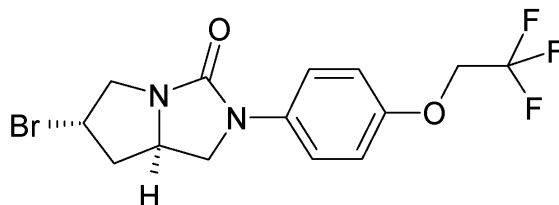
40

【化 6 5】



50

a) (6S, 7aR) - 6 - ブロモ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン
【化 6 6】



10

(6R, 7aR) - 6 - ブロモ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 35、工程 a) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6R, 7aR) - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 36、工程 a) から調製した。LC - MS : 379 . 4 [M + 1] ⁺。

【 0 1 8 0 】

b) 2 - クロロ - N - { (6R, 7aR) - 3 - オキソ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 6 - イル } - ベンゼンスルホンアミド

20

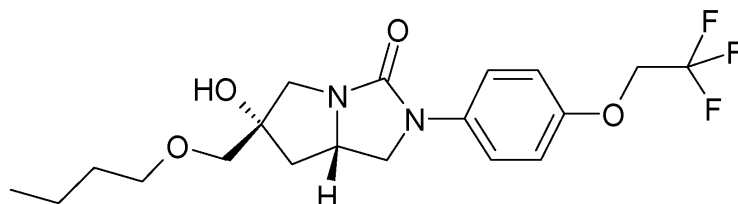
2 - クロロ - N - { (6S, 7aR) - 3 - オキソ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 6 - イル } - ベンゼンスルホンアミド (実施例 35) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(6S, 7aR) - 6 - ブロモ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン及び2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミドから調製した。LC - MS : 489 [M + 1] ⁺。

【 0 1 8 1 】

実施例 38 : (6S, 7aS) - 6 - ブトキシメチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

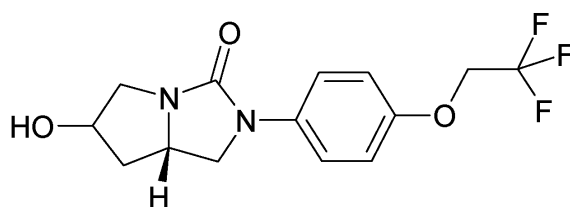
30

【化 6 7】



40

a) (S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン
【化 6 8】



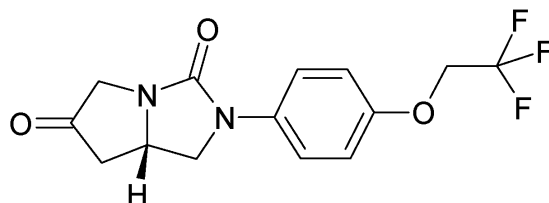
50

(6S, 7aR) - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 33、工程 f) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(S) - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩から出発して、同じ合成シーケンスで調製した。LC - MS : 317.4 [M + 1]⁺。

【 0182 】

b) (S) - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - テトラヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3, 6 - ジオン

【 化 69 】



10

乾燥 DCM (20 mL) 中の (S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (1 g、3.16 mmol) の溶液に、PDC (3.6 g、9.48 mmol) を冷却しながら少量ずつ加えた。反応混合物を、室温で 13 時間攪拌した。次に、反応混合物を濾過し、そしてメタノールで洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 30 % 酢酸エチルで溶離) により精製して、標記化合物 50.0 mg (50 %) を白色の固体として得た。LC - MS : 315.4 [M + 1]⁺。

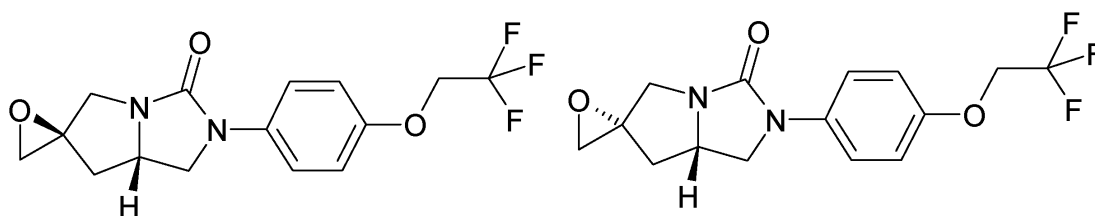
20

【 0183 】

c) (2R, 7a'S) - 2' - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] テトラヒドロ - 3' H - スピロ [オキシラン - 2, 6' - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール] - 3' - オン及び (2S, 7a'S) - 2' - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] テトラヒドロ - 3' H - スピロ [オキシラン - 2, 6' - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール] - 3' - オン

30

【 化 70 】



トリメチルスルホキソニウムヨード (70 mg、0.350 mmol) と NaH (20 mg、0.477 mmol) の混合物に、乾燥 DMSO (0.3 mL) を 0 で滴下し、30 分間攪拌した。DMSO (0.6 mL) 中に溶解した (S) - 2 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - テトラヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3, 6 - ジオン (100 mg、0.318 mmol) を、この混合物に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を、シリカでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 30 % 酢酸エチルで溶離) で精製して、20 mg の異性体 (2R, 7a'S) - 2' - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] テトラヒドロ - 3' H - スピロ [オキシラン - 2, 6' - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール] - 3' - オン (オフホワイトの固体) LC - MS : 329.0 [M + 1]⁺ 及び 5 mg の異性体 (2S, 7a'S) - 2' - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] テトラヒドロ - 3' H - スピロ [オ

40

50

キシラン - 2 , 6 ' - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール] - 3 ' - オン (オフホワイトの固体) LC - MS : 329 . 0 [M + 1] ⁺ を得た。

【 0184 】

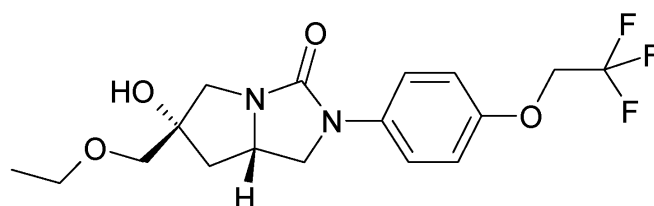
d) (6 S , 7 a S) - 6 - ブトキシメチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

ブタノール (5 mL) 中の (2 S , 7 a ' S) - 2 ' - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] テトラヒドロ - 3 ' H - スピロ [オキシラン - 2 , 6 ' - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール] - 3 ' - オン (40 mg , 0 . 121 mmol) の攪拌した溶液に、NaH (油中 60 % , 7 . 3 mg , 0 . 18 mmol) を加え、12 時間加熱還流した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、酢酸エチル / ヘキサンで溶離するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 12 mg (24 %) を白色の固体として得た。LC - MS : 403 . 0 [M + 1] ⁺ 。

【 0185 】

実施例 39 : (6 S , 7 a S) - 6 - エトキシメチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【 化 71 】

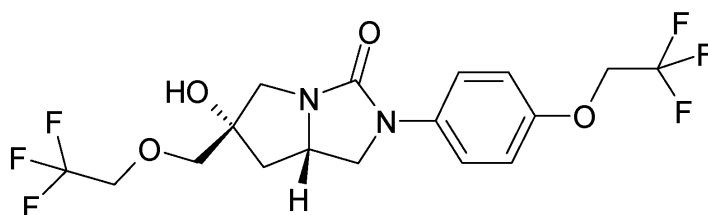


(6 S , 7 a S) - 6 - ブトキシメチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 38) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(2 S , 7 a ' S) - 2 ' - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] テトラヒドロ - 3 ' H - スピロ [オキシラン - 2 , 6 ' - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール] - 3 ' - オン及び NaOEt (エタノール中 21 %) から、オフホワイトの固体として調製した。LC - MS : 375 . 0 [M + 1] ⁺ 。

【 0186 】

実施例 40 : (6 S , 7 a S) - 6 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシメチル) - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン

【 化 72 】



(6 S , 7 a S) - 6 - ブトキシメチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 3 - オン (実施例 38) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(2 S , 7 a ' S) - 2 ' - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] テトラヒドロ - 3 ' H - スピロ [オキシラン - 2 , 6 ' - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール] - 3 ' - オン

ール] - 3' - オン及び 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール (NaH での脱プロトン化) から、ヘキサン中の 50% 酢酸エチルで溶離するシリカでのカラムクロマトグラフィーでの精製後、オフホワイトの固体として調製した。LC - MS : 375.0 [M + 1]⁺。

【0187】

実施例 A

式 (I) の化合物は、それ自体既知の方法で、以下の組成の錠剤の製造用の活性成分として使用することができる：

	1 錠当たり	
活性成分	200 mg	10
微晶質セルロース	155 mg	
トウモロコシデンプン	25 mg	
タルク	25 mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	<u>20 mg</u>	
	425 mg	

【0188】

実施例 B

式 (I) の化合物は、それ自体既知の方法で、以下の組成のカプセル剤の製造用の活性成分として使用することができる：

	1 カプセル当たり	
活性成分	100.0 mg	20
トウモロコシデンプン	20.0 mg	
乳糖	95.0 mg	
タルク	4.5 mg	
ステアリン酸マグネシウム	<u>0.5 mg</u>	
	220.0 mg	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
			A 6 1 P 29/00
			A 6 1 P 1/16

- (74)代理人 100116528
弁理士 三宅 俊男
- (74)代理人 100122736
弁理士 小國 泰弘
- (74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子
- (74)代理人 100132540
弁理士 生川 芳徳
- (74)代理人 100146031
弁理士 柴田 明夫
- (72)発明者 コンテ, オーレリア
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 1 バーゼル、マルティンスガッセ 8
- (72)発明者 フンツィカー, ダニエル
スイス国、ツェーハー - 4 3 1 3 メーリン、ピュルクリシュトラッセ 1 4
- (72)発明者 ナイトハルト, ヴェルナー
フランス国、エフ - 6 8 2 2 0 アジャンタル - ル - バ、リュ・デュ・シュタインレール 9
- (72)発明者 ネットコフエン, マティアス
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァッハ - ヴィレン、リュッテヴェーク 3
- (72)発明者 シュルツ - ガーシュ, ターニャ
スイス国、ツェーハー - 4 4 1 7 ツィーフエン、バーゼルヴェーク 7

審査官 杉江 渉

- (56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 0 7 0 5 2 (WO, A 1)
特表 2 0 0 5 - 5 3 1 5 5 5 (JP, A)
米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 1 9 0 6 3 (US, A 1)
特表 2 0 0 5 - 5 1 7 0 1 6 (JP, A)
特表 2 0 0 9 - 5 0 9 9 2 4 (JP, A)
特開 2 0 0 5 - 0 6 8 1 4 5 (JP, A)
国際公開第 2 0 0 9 / 1 3 2 9 8 6 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 8 6 7 3 5 (WO, A 1)
特表 2 0 1 4 - 5 1 3 7 0 3 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)